

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ Patentschrift
⑪ DE 29 12 105 C 2

⑤① Int. Cl. 4:
C 07 D 401/12
A 61 K 31/495

②① Aktenzeichen: P 29 12 105.9-44
②② Anmeldetag: 27. 3. 79
④③ Offenlegungstag: 11. 10. 79
④⑤ Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 29. 8. 85

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

③① Unionspriorität: ③② ③③ ③①
30.03.78 JP P37783-78

⑦③ Patentinhaber:
Otsuka Pharmaceutical Co. Ltd., Tokio/Tokyo, JP

⑦④ Vertreter:
Eitle, W., Dipl.-Ing.; Hoffmann, K., Dipl.-Ing.
Dr.rer.nat.; Lehn, W., Dipl.-Ing.; Fücksle, K.,
Dipl.-Ing.; Hansen, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.,
Pat.-Anw., 8000 München

⑦② Erfinder:

Banno, Kazuo; Fujioka, Takafumi; Oshiro, Yasuo;
Nakagawa, Kazuyuki, Tokushima, JP

⑤⑤ Im Prüfungsverfahren entgegengehaltene
Druckschriften nach § 44 PatG:

DE-OS 19 32 384
US 39 94 900
US 39 10 924

⑤④ Carbostyryl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende Mittel

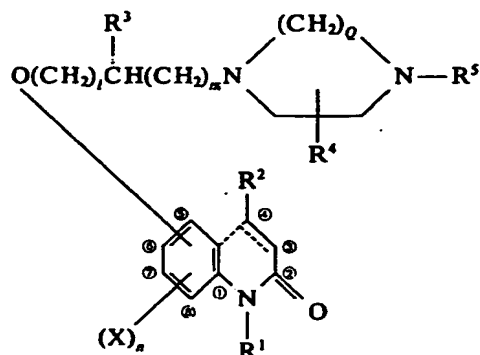
DE 29 12 105 C 2

DE 29 12 105 C 2

BEST AVAILABLE COPY

Patentansprüche:

1. Carbostyryl-Derivate der allgemeinen Formel



sowie deren Säureadditionssalze,
wobei bedeuten:

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenyl-Alkylgruppe mit einer Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

R² ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe;

R³ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe, eine Acetoxygruppe oder 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe;

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;

R⁵ eine Cyclohexylgruppe, eine nicht substituierte Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen enthält, eine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mit einer Acetoxygruppe als Substituent, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe oder Benzoylgruppe;

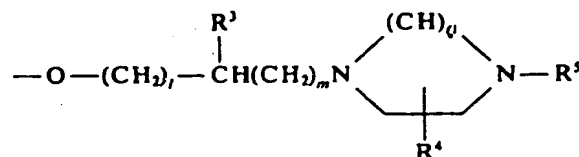
X ein Halogenatom;

n 0, 1 oder 2;

Q 2 oder 3;

l und m jeweils Null oder ganze Zahlen von 1 bis 6, wobei die Summe von l und m 6 nicht übersteigt;

wobei die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Einfach- oder Doppelbindung ist; die Seitenkette



sich in der 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position befindet, wobei, wenn R² eine Phenylgruppe bedeutet, R⁵ nicht eine Benzylgruppe darstellt.

2. 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl.

3. 7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl.

4. 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl.

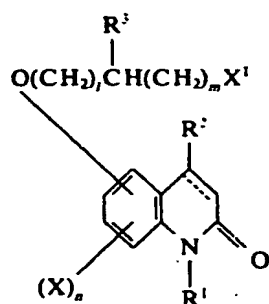
5. 5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl.

6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäß Anspruch 1

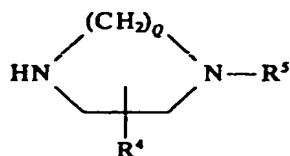
wobei

a) R¹ ausschließlich ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe bedeutet,

dadurch gekennzeichnet, a) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

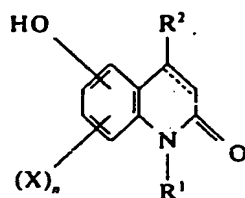


worin R^1 , R^2 , X , l , m , n , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen 3- und 4-Stellung in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette, die im Anspruch 1 und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben; X^1 ein Halogenatom ist oder eine Gruppe, die eine Substitutionsreaktion in ähnlicher Weise wie ein Halogenatom ermöglicht, darstellt, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

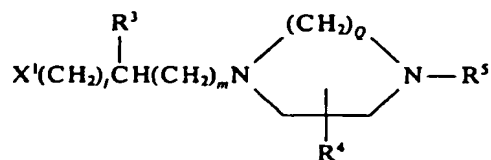


worin R^4 , R^5 und Q die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, in an sich bekannter Weise umgesetzt,

a 2) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



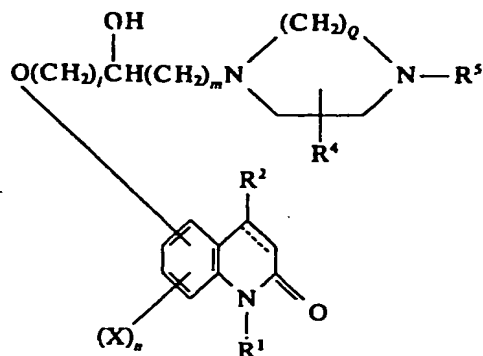
worin R^1 , R^2 , X , n die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen 3- und 4-Stellung in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Hydroxygruppe die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



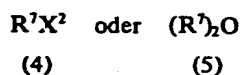
worin R^4 , R^5 , l , m und Q die im Anspruch 1 und R^1 und X^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, wobei, wenn $l=1$ ist, X^1 und R^1 zusammen ein Sauerstoffatom darstellen können, in an sich bekannter Weise umgesetzt,

b) R^1 ausschließlich eine Acetoxygruppe oder eine 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe darstellt, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

29 12 105

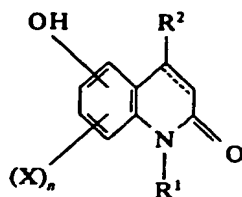


worin R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , X , l , m , n , Q , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Position in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^7 die Bedeutung Acetyl- oder 3,4,5-Trimethoxybenzoylgruppe hat, und X^2 ein Halogenatom darstellt, in an sich bekannter Weise umgesetzt;

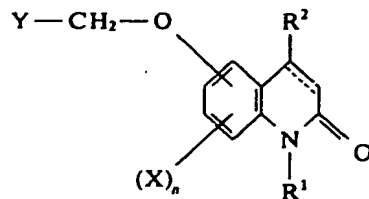
c) R^3 ausschließlich die Hydroxygruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^1 , R^2 , X , n , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Position in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Hydroxygruppe die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

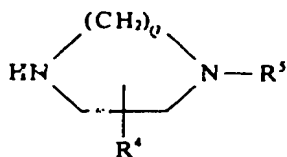


worin X^2 ein Halogenatom darstellt, unter Ausbildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



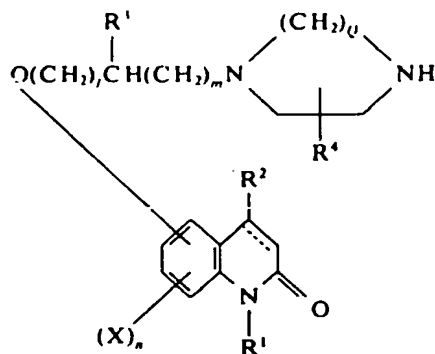
worin R^1 , R^2 , X , n , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Position im Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben und Y eine Gruppe

-CH-CH₂ oder -CH(OH)CH₂X² darstellt, und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^4 , R^5 und Q die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, in an sich bekannter Weise umgesetzt;

- d) R^1 ausschließlich eine C_1 - C_4 -Alkylgruppe, welche mit einer Acetoxygruppe substituiert ist, eine Benzylgruppe, Cyclohexylgruppe oder Phenylgruppe, die 1 oder 2 Halogenatome, C_1 - C_4 -Alkylgruppen oder C_1 - C_4 -Alkoxygruppen als Substituenten tragen kann, wobei, wenn R^2 eine Phenylgruppe bedeutet, R^1 nicht eine Benzylgruppe darstellt, und R^1 ausschließlich ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

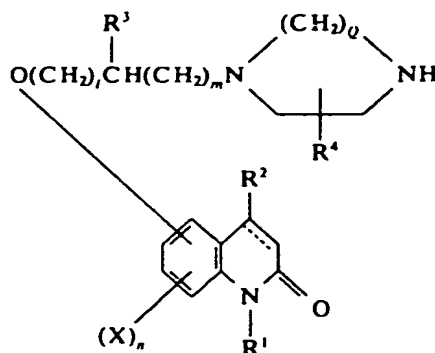


worin R^1 , R^2 , R^4 , X , l , m , n , Q , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Stellung in dem Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R^1 die vorstehend angegebene Bedeutung hat und X^2 ein Halogenatom darstellt, in an sich bekannter Weise umgesetzt;

- e) R^1 ausschließlich eine C_1 - C_4 -Alkanoylgruppe oder eine Benzoylgruppe und R^1 ausschließlich ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

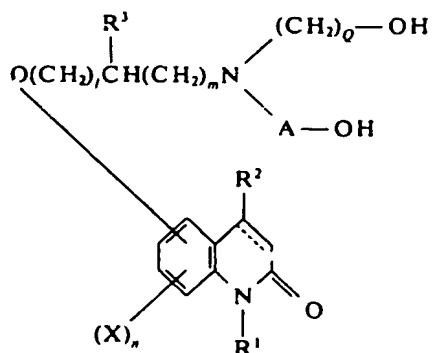


worin R^1 , R^2 , R^4 , X , l , m , n , Q , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Stellung des Carbostyrylgerüsts und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und R^1 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formeln

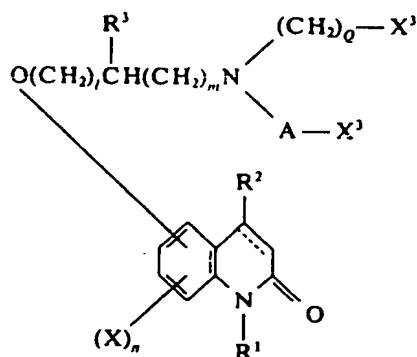


worin R^1 die vorstehend angegebene Bedeutung hat und X^2 ein Halogenatom darstellt, in an sich bekannter Weise umgesetzt;

- f) R^2 ausschließlich eine Cyclohexylgruppe, eine Phenylgruppe, welche 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogenatome, C_1 - C_4 -Alkylgruppen und C_1 - C_4 -Alkoxygruppen trägt, eine substituierte C_1 - C_4 -Alkylgruppe, welche eine Acetoxygruppe als Substituenten aufweist, oder eine Benzylgruppe, wobei, wenn R^2 eine Phenylgruppe bedeutet, R^2 nicht eine Benzylgruppe darstellt, und R^1 ausschließlich ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe oder eine Methylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



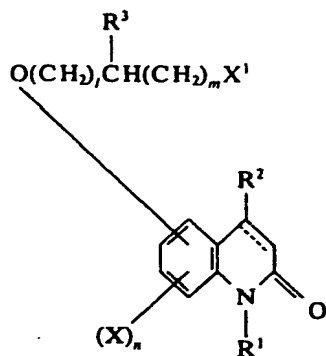
worin R^1 , R^2 , X , l , m , n , Q , die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen der 3- und 4-Stellung im Carbostyrlgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und R^3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, A eine Ethylengruppe ist, die als Substituenten eine Methylgruppe tragen kann, mit einem Halogenierungsmittel oder einem Sulfonierungsmittel unter Bildung einer Verbindung der allgemeinen Formel



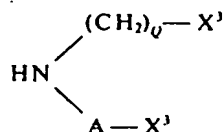
worin R^1 , R^2 , X , l , m , n , Q , die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen der 3- und 4-Position im Carbostyrlgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und R^3 und A die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, X^3 ein Halogenatom oder eine Sulfonsäuregruppe darstellt, und anschließend mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



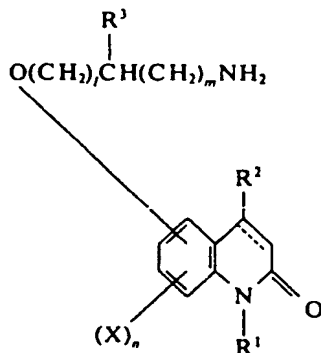
worin R^4 die vorstehend angegebene Bedeutung hat, in an sich bekannter Weise umgesetzt, f 2) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



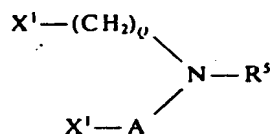
worin R^1 , R^2 , X , l , m , n , die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Stellung im Carbostyrlgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und R^3 die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, X^1 ein Halogenatom oder eine Gruppe ist, die zu einer einem Halogenatom ähnlichen Substitutionsreaktion befähigt ist, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin A, X¹ und Q die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und anschließend mit einer vorstehend genannten Verbindung der allgemeinen Formel H₂N-R¹ in an sich bekannter Weise umgesetzt, oder (3) daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



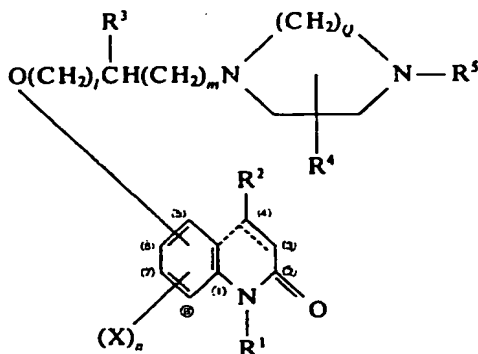
worin R¹, R², X, l, m, n, die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung zwischen der 3- und 4-Position im Carbostyrylgerüst und die Stellung der Seitenkette die im Anspruch 1 und R¹ die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



worin R¹, A und Q die vorstehend angegebenen Bedeutungen haben, und X¹ ein Halogenatom oder eine Gruppe, die zu einer Substitutionsreaktion in ähnlicher Weise wie ein Halogenatom befähigt ist, bedeutet, in an sich bekannter Weise umgesetzt.

7. Pharmazeutische Zubereitung zur Steuerung des zentralen Nervensystems, enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 als aktiven Bestandteil neben pharmazeutisch annehmbaren Trägern.

Die Erfindung betrifft Carbostyryl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Zubereitungen. Die Erfindung bezieht sich auf Carbostyryl-Derivate und deren Säureadditionssalze der allgemeinen Formel (1):



worin bedeuten:

R¹ ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenyl-Alkylgruppe mit einer

Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen;

R² ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder eine Phenylgruppe;

R³ ein Wasserstoffatom, eine Hydroxygruppe, eine Methylgruppe, eine Acetoxygruppe oder 3,4,5-Trimethoxybenzoyloxygruppe;

R⁴ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe;

R⁵ eine Cyclohexylgruppe, eine nicht substituierte Phenylgruppe oder eine Phenylgruppe, die 1 bis 3 Substituenten aus der Gruppe Halogenatom, Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen tragen kann, eine substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen mit einer Acetoxygruppe als Substituent, eine Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, eine Benzylgruppe oder

Benzoylgruppe;

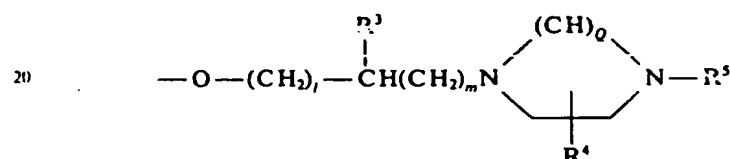
X ein Halogenatom;

n 0, 1 oder 2;

Q 2 oder 3;

l und m jeweils Null oder ganze Zahlen von 1 bis 6, wobei die Summe von l und m 6 nicht übersteigt;

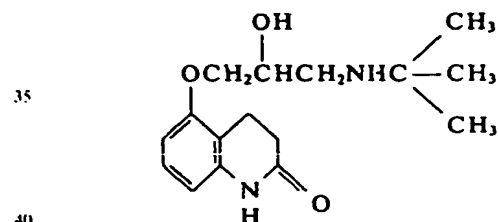
wobei die Kohlenstoff-Kohlenstoffbindung zwischen 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Einfach- oder Doppelbindung ist; die Seitenkette



sich in der 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Position befindet, wobei, wenn R² eine Phenylgruppe bedeutet, R⁵ nicht eine Benzylgruppe darstellt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen weisen eine Antihistaminwirkung und eine Steuerwirkung auf das zentrale Nervensystem auf.

Es ist berichtet worden, daß 5-(3-tert.-Butylamino-2-hydroxy)-propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-hydrochlorid der folgenden Formel



eine Antihistaminwirkung zeigt (pA₂ = 5,02), Angewandte Pharmacologie 11, 437–462 (1976), DE-OS 23 02 027 = US-PS 39 10 924.

Die Steuerungswirkungen auf das zentrale Nervensystem der erfindungsgemäßen Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie starke Steueraktivitäten der Kampfbewegung der Maus ausüben, welche von anderen während eines langen Zeitraumes allein isoliert worden ist.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind daher insbesondere als Sedativa, Drogen gegen Angst, antimensch-depressive Psychosedrogen einsetzbar. Darüber hinaus besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen eine starke anästhesie- und schlaf-verlängernde Wirkung, wenn sie in Kombination mit Anästhetika und Hypnosedentien eingesetzt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich auch für die Preanästhesie und als schlafinduzierende Agentien.

Darüber hinaus haben die erfindungsgemäßen Verbindungen im Hinblick auf deren Steuerungswirkung des zentralen Nervensystems verschiedenartige pharmakologische Wirkungen, wie eine Muskelentspannungswirkung, eine Apomorphin-Erbrechungs-Inhibitorwirkung, Ptoiswirkung, Hypothermiewirkung, eine Steuerungswirkung auf die Spontanbewegung, eine Steuerungswirkung auf die Überbewegung von Ratten, eine Antimethamphetaminwirkung, eine Wirkung auf die Absenkung der Toxizität der Methamphetamingrouppe, analgetische Wirkung und Anti-Noradrenalinwirkung, wobei jedoch nur schwache Wirkungen bei der Anticholinwirkung, Cardiolinhibitwirkung und der katalepsi-induzierenden Wirkung vorliegen. Daher sind die erfindungsgemäßen Verbindungen weiterhin als Antipyretica, analgetische Mittel und Depressoren nützlich, ohne daß sie Nebenwirkungen, wie Durstgefühl, Konstipation, Tachycardie, Parkinsonismus und/oder verzögerte Dyskinesie zeigen, die durch herkömmliche Steuerungsagentien für das zentrale Nervensystem gezeigt werden.

In der vorliegenden Anmeldung bedeutet die Bezeichnung »eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen« eine Alkylgruppe, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, wobei die Beispiele Methylgruppen, Äthylgruppen, Propylgruppen, Isobutylgruppen, Butylgruppen, Isobutylgruppen, tert.-Butylgruppen, sec.-Butylpentylgruppen, Hexylgruppen umfassen.

Die Bezeichnung »eine Alkenylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen« bedeutet eine Alkenylgruppe, die eine gerade oder verzweigte Kette aufweisen kann, mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele eine Vinyl-

gruppe, Allylgruppe, 2-Butenylgruppe, 1-Methyl-allylgruppe umfassen. Beispiele für die Bezeichnung »eine Alkynylgruppe mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen« umfassen Äthynylgruppen, 2-Propinylgruppen, 2-Butinylgruppen, 1-Methyl-2-propinylgruppen. Die Bezeichnung »eine Phenylalkylgruppe, mit einer Alkylengruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen« bedeutet eine Phenylalkylgruppe, die aus einer Phenylgruppe mit einer Alkylengruppe zusammengesetzt ist, die geradkettig oder verzweigt sein kann und 1 bis 4 Kohlenstoffatome aufweist, wobei die Beispiele die Benzyl-, 2-Phenäthylgruppe, 1-Phenäthylgruppe, 3-Phenylpropylgruppe, 4-Phenylbutylgruppe, 1,1-Dimethyl-2-Phenäthylgruppe umfassen. Die Bezeichnung »eine Alkylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen« bedeutet eine Alkylgruppe mit gerader oder verzweigter Kette mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele hierfür Methylgruppen, Äthylgruppen, Propylgruppen, Isopropylgruppen, Butylgruppen, Isobutylgruppen, tert.-Butylgruppen umfassen. Die Beispiele für die Bezeichnung »ein Halogenatom« umfassen das Fluor-, Chlor-, Brom- und Jodatome.

Die Bezeichnung »C₁₋₄-Alkoxygruppe« bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkoxygruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele die Methoxygruppe, Äthoxygruppe, Propoxygruppe, Isopropoxygruppe, Butoxygruppe, Isobutoxygruppe, tert.-Butoxygruppe umfassen.

Bezüglich der konkreten Beispiele für eine Phenylgruppe, die ein bis drei Substituenten aufweisen kann, die unter Halogenatomen, C₁₋₄-Alkylgruppen und C₁₋₄-Alkoxygruppen ausgewählt sind, können die Phenylgruppe, 2-Methoxyphenylgruppe, 4-Methoxyphenylgruppe, 3-Methoxyphenylgruppe, 2-Äthoxyphenylgruppe, 4-Butoxyphenylgruppe, 3,4-Dimethoxyphenylgruppe, 3,4,5-Trimethoxyphenyl, 3-Isopropoxyphenylgruppe, 2-Methylphenylgruppe, 3-Methylphenylgruppe, 4-Methylphenylgruppe, 2-Äthylphenylgruppe, 4-Butylphenylgruppe, 3,4-Diäthylphenylgruppe, 3,4,5-Trimethylphenylgruppe, 2-Chlorphenylgruppe, 3-Bromphenylgruppe, 4-Fluorphenylgruppe, 3-Chlorphenylgruppe, 4-Chlorphenylgruppe, 2-Fluorphenylgruppe, 3,4-Dichlorphenylgruppe, 3,4,5-Trichlorphenylgruppe, 4-Chlor-3-methylphenylgruppe, 2-Methoxy-3-chlorphenylgruppe, 4-Bromphenylgruppe, 2-Bromphenylgruppe, 4-Jodphenylgruppe erwähnt werden.

Die Bezeichnung »C₁₋₄-Alkanoylgruppe« bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkanoylgruppe mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wobei die Beispiele hierfür die Formylgruppe, Acetylgruppe, Propionylgruppe, Butyrylgruppe, Isobutyrylgruppe umfassen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen werden in an sich bekannter Weise gemäß dem Verfahren nach Anspruch 6 hergestellt.

Unter der Bedeutung »eine Gruppe, die eine Substitutionsreaktion in ähnlicher Weise wie ein Halogenatom ermöglicht« in Anspruch 6 a I ist eine Gruppe, wie die Mesyloxy- oder Tosyloxygruppe zu verstehen.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6 a I kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels bei Raumtemperatur bis zu 200° C, vorzugsweise bei Temperaturbedingungen im Bereich von 60 bis 120° C im Laufe von mehreren Stunden bis zu 24 h beendet werden. Als inerte Lösungsmittel kann man einen Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthylenglykol, Dimethyläther, einen aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol, einen kurzkettigen Alkohol, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, oder ein aprotisches polares Lösungsmittel, wie Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid verwenden.

Die Umsetzung wird vorzugsweise unter Verwendung einer basischen Verbindung als Dehydrohalogenierungsmittel durchgeführt. Die bei der Umsetzung verwendete basische Verbindung kann aus einer großen Vielzahl bekannter basischer Verbindungen ausgewählt werden, z. B. aus Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat, Natriumamid, Natriumhydrid, einem tert.-Amin, wie Triäthylamin, Tripropylamin, Pyridin oder Chinolin. Die Umsetzung kann auch unter Verwendung eines Alkalijodids, wie Kaliumjodid oder Natriumjodid als Reaktionsbeschleuniger durchgeführt werden.

Im allgemeinen ist es wünschenswert, in der Umsetzung gemäß Anspruch 6 a I das Piperazin bzw. Homopiperazin äquimolar oder im Überschuß, vorzugsweise äquimolar bis zu der fünffachen molaren Menge der anderen Reaktionskomponenten, insbesondere äquimolar bis zum 1,2fachen der molaren Menge, zu verwenden.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6 b kann in Gegenwart oder in Abwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels und in Gegenwart oder in Abwesenheit einer geeigneten basischen Verbindung erfolgen. Vorzugsweise wird die Umsetzung in Gegenwart einer basischen Verbindung durchgeführt.

Als Lösungsmittel kann bei der obigen Reaktion ein aromatischer Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol oder Xylol, ein Halogenkohlenwasserstoff, wie Chloroform oder Methylenchlorid, Aceton, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid verwendet werden. Als basische Verbindung kann ein tert.-Amin, wie Triäthylamin oder Pyridin, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid oder Natriumhydrid verwendet werden.

In der Umsetzung gemäß Anspruch 6 b werden im allgemeinen die Verbindungen der allgemeinen Formeln (4) und (5) in einer wenigstens äquimolaren Menge, vorzugsweise in einer äquimolaren bis zur 4fachen molaren Menge, bezogen auf die andere Reaktionskomponente, verwendet. Die Reaktion wird bei einer Temperatur zwischen Raumtemperatur bis 150° C, vorzugsweise im Bereich zwischen Raumtemperatur und 100° C mehrere Stunden bis zu 15 Stunden, durchgeführt.

Das im erfindungsgemäßen Verfahren gemäß Anspruch 6 a und 6 b eingesetzte Ausgangsmaterial sind bekannte (US-PS 40 74 683) oder neue Verbindungen. Sie werden nach bekannten oder üblichen aus dem Stand der Technik bekannten Verfahren erhalten.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6 c kann in Gegenwart einer geeigneten basischen Verbindung, beispielsweise einer anorganischen basischen Verbindung, wie Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriummethoxid, Natriumäthoxid, Natriumhydrid, metallischem Natrium, metallischem Kalium, Natriumamid, oder einer organischen basischen Verbindung, wie Piperidin, Pyridin, Triäthylamin, in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Lösungsmittels, z. B. einem kurzkettigen Alkohol, wie Methanol, Äthanol oder Isopropanol, einem Keton, wie Aceton oder Methyläthylketon, einem Äther, wie Diäthyläther, Dioxan, Diäthylenglykolemethylether, einem aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Benzol, Toluol, Xylol, oder von Wasser durchgeführt werden. Bei dieser Reaktion wird das Epihalogenhydrin im allgemeinen in äquimolarer

Menge oder darüber, vorzugsweise in 5- bis 10fachen molaren Mengen, eingesetzt. Die Umsetzung verläuft bei einer Temperatur zwischen 0 und 150° C, vorzugsweise zwischen 50 und 100° C. Bei der Umsetzung erhält man Verbindungen, die eine (2,3-Epoxy)propoxygruppe oder 3-Halogeno-2-hydroxypropoxygruppe haben. Im allgemeinen werden die Reaktionsprodukte als Mischung dieser Verbindungen erhalten.

Die anschließende Umsetzung mit dem Piperazin bzw. Homopiperazin kann in Abwesenheit oder in Gegenwart eines Inerten, üblicherweise verwendeten Lösungsmittels bei Raumtemperatur bis 200° C, vorzugsweise 60 bis 120° C, innerhalb einer Zeit von mehreren Stunden bis 24 h durchgeführt werden. Beispiele für übliche inerte Lösungsmittel sind Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Äthylenglykol und Dimethyläther, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol und Xylol, kurzkettige Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Isopropanol, polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid.

Weiterhin kann man hierbei eine basische Verbindung einsetzen. Beispiele für basische Verbindungen sind anorganische, basische Verbindungen, wie Kaliumcarbonat, Natriumcarbonat, Natriumhydroxid, Natriumhydrogencarbonat und Natriumamid, und tert.-Amine, wie Triäthylamin, Tripropylamin, Pyridin und Chinolin. Im allgemeinen ist es wünschenswert, in der Umsetzung gemäß Anspruch 6 c das Piperazin bzw. Homopiperazin äquimolar oder im Überschuß, vorzugsweise äquimolar bis zu der 4fach molaren Menge und insbesondere der äquimolaren bis zur 1,2fachen molaren Menge bezogen auf die andere Reaktionskomponente zu verwenden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, worin $R^1 = H$ ist, werden durch übliche Umsetzung der entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen, worin $R^1 = H$ ist, mit den entsprechenden Alkyl-, Alkenyl- oder Phenylalkylhalogeniden hergestellt.

Bei der Umsetzung wird das Alkylierungsmittel in einer äquimolaren Menge bis zu einer 3fachen molaren Menge, vorzugsweise in äquimolarer Menge, verwendet.

Bei der Umsetzung gemäß Anspruch 6 a 2 wird das Piperazin bzw. Homopiperazin-Derivat in wenigstens äquimolarer Menge, vorzugsweise in einer äquimolaren bis 3fach molaren Menge, bezogen auf die andere Reaktionskomponente angewendet.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6 d wird in Abwesenheit oder in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels in einem geeigneten inerten Lösungsmittel vorgenommen. Beispiele für solche inerten Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol oder Xylol, kurzkettige Alkohole, wie Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol; Pyridin, Aceton, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoryltri-
amid.

Beispiele für basische Kondensierungsmittel sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumhydrid, Kaliumhydrid, Triäthylamin.

Die Verbindung der allgemeinen Formel R^1X^1 wird in wenigstens äquimolarer Menge, vorzugsweise in äquimolarer bis 3fach molarer Menge, bezogen auf die andere Reaktionskomponente verwendet. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur bis 180° C, vorzugsweise bei 100 bis 150° C während 3 bis 30 h vorgenommen werden.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6 f 1 mit einem üblichen Halogenierungsmittel wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für solche Lösungsmittel sind Äther, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, halogenierte Kohlenwasserstoffe, wie Chloroform oder Methylenchlorid. Beispiele für übliche Halogenierungsmittel sind N,N-Diäthyl-1,2,2-trichlorvinylamid, Phosphorpentachlorid, Phosphorpentabromid, Phosphoroxychlorid.

Die Menge an Halogenierungsmittel beträgt wenigstens die 2fache molare Menge der zu halogenierenden Verbindung.

Die Umsetzung wird bei Raumtemperatur bis 100° C, vorzugsweise bei 40 bis 70° C, während 1 bis 6 h durchgeführt.

Die Umsetzung gemäß Anspruch 6 f 1 mit einem üblichen Sulfonierungsmittel wird in Gegenwart eines basischen Kondensationsmittels in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für inerte Lösungsmittel sind aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Äther, wie Dioxan, Tetrahydrofuran, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Hexamethylphosphoryltri-
amid. Beispiele für die Sulfonierungsmittel sind Alkylsulfonylhalogenide, wie Mesitylchlorid, Mesitylbromid, Tosylchlorid.

Beispiele für Kondensationsmittel sind tert.-Amine, wie Triäthylamin, Pyridin oder N,N-Dimethylanilin, Natriumhydrogencarbonat, Kaliumhydrogencarbonat, Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat.

Die Sulfonierungsmittel werden in wenigstens der 2fach molaren Menge, vorzugsweise der 2- bis 4fachen molaren Menge angewendet. Die Umsetzung wird bei -30 bis 100° C, vorzugsweise bei 0 bis 50° C während 1 bis 15 h durchgeführt.

Die anschließende Umsetzung gemäß Anspruch 6 f 1 und 6 f 2 mit einem Amin der allgemeinen Formel R^1-NH_2 wird in Gegenwart oder in Abwesenheit eines basischen Kondensierungsmittels in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt. Beispiele für solche inerten Lösungsmittel sind kurzkettige Alkohole, z. B. Methanol, Äthanol, Isopropanol, Butanol; aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Xylol, Essigsäure, Äthylacetat, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, Hexamethylphosphoryltri-
amid. Beispiele für basische Kondensationsmittel sind Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriummethylat, Natriumäthylat, Pyridin oder Triäthylamin.

Das entsprechende Amin wird in wenigstens äquimolarer Menge, vorzugsweise äquimolarer bis 5fach molarer Menge verwendet. Die Umsetzung wird bei 40 bis 120° C, vorzugsweise bei 70 bis 100° C, während 1 bis 15 h durchgeführt.

Die im Verfahren gemäß Anspruch 6 f 3 als Ausgangsmaterial verwendeten Verbindungen können nach bekannten Verfahren oder nach an sich bekannten Verfahren hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen, in denen die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in 3- und 4-Stellung im Carboxystyrylgerüst eine Einfachbindung ist, werden durch übliche Dehydrierung in die entsprechenden erfin-

dungsgemäßen Verbindungen mit einer Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung umgewandelt.

Alternativ werden die erfindungsgemäßen Verbindungen, bei denen die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in der 3- und 4-Stellung im Carbostyrylgerüst eine Doppelbindung ist, in die entsprechenden erfindungsgemäßen Verbindungen überführt, in welcher die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung in der 3- und 4-Stellung eine Einfachbindung ist und keine Halogenatome, Alkylgruppen oder Alkenylgruppen enthalten sind, indem man die ersten in üblicher Weise katalytisch reduziert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können leicht in die Säureadditionssalze durch Umsetzung mit pharmazeutisch annehmbaren Säuren überführt werden. Beispiele für solche Säuren sind anorganische Säuren, wie Chlorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Bromwasserstoffsäure; organische Säuren, wie Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Benzoesäure. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können durch übliche Verfahren, wie Lösungsmittlextraktion, Lösungsmittelveerdünnung, Umkristallisieren, Säulenchromatografie, präparative Dünnschichtchromatografie isoliert und gereinigt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen schließen auch die optischen Isomeren ein.

Die in den erfindungsgemäßen Verfahren eingesetzten Ausgangsstoffe werden nach bekannten oder üblichen Verfahren erhalten.

Als Mittel zur Steuerung des zentralen Nervensystems werden die erfindungsgemäßen Verbindungen in Form von pharmazeutischen Zubereitungen zusammen mit anderen üblichen pharmazeutisch annehmbaren Trägern verwendet. Die verwendeten Träger hängen von der Art der pharmazeutischen Zusammensetzung ab und schließen Verdünnungsmittel und Exipienten, wie Füller, Bindemittel, Befeuchtungsmittel, Zerfallsmittel, oberflächenaktive Stoffe und Gleitmittel ein.

Beispiel zur Herstellung von Tabletten (1)

7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	5 mg	25
Maisstärke	132 mg	
Magnesiumstearat	18 mg	
Lactose	45 mg	
gesamt	200 mg	30

Beispiel für eine Zubereitung von Tabletten (2)

7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	10 mg	35
Maisstärke	130 mg	
Magnesiumstearat	18 mg	
Lactose	42 mg	
gesamt	200 mg	40

Die Tabletten werden aus den obigen Formulierungen nach üblichen Verfahren hergestellt.

Nachfolgend werden die Ergebnisse von pharmakologischen Prüfungen der erfindungsgemäßen Verbindungen gezeigt.

Verbindung	Name der Verbindungen	
1	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	50
2	7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
3	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	55
4	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
5	5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	
6	7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	60
7	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
8	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	65
9	1-Methyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	
10	5-[4-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	

Fortsetzung

Ver- bindung	Name der Verbindungen
11	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
12	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
13	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
14	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
15	7-[3-(4-(4-Methylphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
16	7-[3-(4-(4-Chlorphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
17	7-[3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
18	7-[3-(3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
19	8-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
20	5-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
21	5-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
22	7-[3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl)propoxy]carbostyryl · Dihydrochlorid
23	1-(2-Propyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
24	7-[3-(4-(3-Fluorophenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
25	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
26	4-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
27	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
28	6-Chlor-8-brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
29	7-[3-(4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid
30	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
31	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
32	7-[3-(4-(2-Acetyloxyäthyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
34	7-[3-(4-Acetyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
35	7-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
36	6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
37	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl
38	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochloride
39	7-[3-(4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
40	4-[3-(4-(4-n-Butylphenyl)-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
41	1-(3-Phenylpropyl)-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid
42	5-[5-(4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl)pentyl]oxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
43	8-Bromo-5-[6-(4-(2,5-dichlorphenyl)-1-piperazinyl)hexyloxy]carbostyryl
44	7-[3-(4-(2-Ethoxyphenyl)-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
45	7-[3-(4-(3-Bromophenyl)-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl
46	1-Propargyl-7-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid
47	7-[3-(4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl)propoxy]carbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat
A	6-[3-(Dimethylamino)propoxy]-4-phenyl-3,4-dihydrocarbostyryl (US-PS 39 94 900)
B	7-[3-(4-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)ethyl]piperazinyl)propoxy]-4-methylcarbostyryl (DE-OS 19 32 384)
C	5-(2-Hydroxy-3-tert.-butylamino)propoxy-3,4-dihydrocarbostyryl-oxalat (US-PS 39 10 924)

(I) Antihistaminaktivitätsprüfung

Zur Bestimmung der Antihistaminaktivität einer Verbindung in vitro wird ein Verfahren angewendet, bei dem ein ausgeschältes Ileum eines Meerschweinchens verwendet wird.

Ein männliches Meerschweinchen mit 300 bis 500 g Körpergewicht wird durch Ausbluten getötet. Ein Ileum einer Länge von 15 cm wird aus der ileozökalen Region ausgeschält und in Tyrode's Lösung (hergestellt aus 0,8 g NaCl, 0,2 g KCl, 0,2 g CaCl₂, 1,0 g Glucose, 1,0 g NaHCO₃, 0,065 g NaH₂PO₄ · 2H₂O und 0,2135 g MgCl₂ · 6H₂O und Wasser bis zu einer Gesamtmenge von 1000 ml) getaucht. Dann wird das Ileumgewebe zu Längen von 2,5 bis 3,0 cm geschnitten und in einem Organbad, das mit 30 ml Tyrode's Lösung gefüllt ist, suspendiert. Das Organbad wird bei einer Temperatur von 36° C gehalten und durch das Bad wird ein Mischgas aus 5% CO₂ und 95% O₂ geblasen. 10 Minuten nach dem Einblasen gibt man 10⁻⁶M Histamin zu dem Bad zu, um die Sensitivität des Gewebes zu messen, und man erhält eine Reaktionskurve (Kontrolle) hinsichtlich der Dosierung von Histamin. Sobald die Dosierung der Histaminreaktionskurve (Kontrolle) konstant wird, gibt man 10⁻⁶ g/ml der zu prüfenden Verbindung zu dem Bad und weiterhin gibt man 5 Minuten später Histamin zu, um eine Dosierungs-Reaktionskurve zu erhalten. Die Retraktion des Ileum wird mittels eines Schreibers an einem isotonischen Übertragungsgerät aufgezeichnet. Die Antihistaminaktivität der geprüften Verbindung wird als pA₂-Wert nach der »Van Rossum«-Methode (Arch. Inst. Pharmacodyn., 143, 299 (1963)) ausgedrückt und zwar so, daß die maximale Retraktion des Ileums, wie sie durch Histamin bewirkt wird, in der Kontrollkurve 100% ist.

Tabelle I

Getestete Verbindung Nr.	pA ₂	Getestete Verbindung Nr.	pA ₂
1	8,08	24	9,59
2	7,75	25	9,21
3	8,31	26	8,66
4	8,95	27	9,01
5	8,87	28	9,64
6	9,34	29	8,57
7	9,88	30	7,35
8	10,80	31	9,58
9	10,58	32	7,52
10	8,90	34	7,24
11	9,21	35	8,58
12	8,21	36	7,99
13	9,39	37	9,53
14	9,10	38	8,93
15	9,48	39	9,74
16	9,63	40	8,32
17	9,06	41	8,21
18	8,66	42	7,10
19	7,99	43	7,20
20	8,91	46	8,94
21	9,04	A	5,17
22	7,93	B	6,80
23	9,23	C	5,03

(II) Anästhesie- und schlaf erhöhende Aktivität

(A) Halothananästhesie-erhöhende Aktivität

Es wurden männliche Mäuse mit einem Gewicht von 20 g vom DDY-Stamm verwendet. Eine Versuchsgruppe bestand aus 10 Mäusen. Eine wäßrige Gummi arabicum-Suspension der zu prüfenden Verbindung (80 mg einer zu prüfenden Verbindung und 1 g Gummi arabicum/100 ml physiologische NaCl-Lösung) wird jeder Maus in einer Dosis von 80 mg der Prüfverbindung/kg Körpergewicht oral verabreicht. 1 h nach der Verabreichung wird jede Maus in eine Gasrespirationskammer (13 × 13 × 24 cm) gegeben und Sauerstoffgas, enthaltend 4% Halothan (2-Brom-2-Chlor-1,1,1-trifluoräthan) wird in die Kammer während 3 Minuten in einer Menge von 2 l/Minute geblasen. Die anästhesierte Maus wird aus der Kammer genommen und die Zeit zwischen der Einlei-

tung der Anästhesie bis zum Aufwachen wird gemessen. Die Mäuse der Kontrollgruppe erhielten oral eine 1%ige Gummil arabicum wäßrige physiologische Kochsalzlösung in einer Dosis von 0,1 ml/10 g Körpergewicht (Br. J. Pharmac., 58, 27-35 (1976)).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 2 gezeigt.

Tabelle 2

(Dosis: 8 mg/kg)				
	Getestete Verbindung Nr.	Zeit (Minuten)	Getestete Verbindung Nr.	Zeit (Minuten)
	1	9,3 ± 4,9	22	10,4 ± 4,1
	2	11,7 ± 5,6	23	7,6 ± 4,2
15	3	7,9 ± 3,4	24	11,6 ± 6,7
	4	7,4 ± 2,7	25	7,8 ± 3,3
	5	16,9 ± 7,9	26	8,5 ± 3,7
	6	16,8 ± 6,2	27	7,8 ± 3,2
20	7	8,9 ± 2,4	28	10,2 ± 5,8
	8	7,5 ± 3,3	29	9,3 ± 4,4
	9	9,5 ± 3,2	30	7,9 ± 3,7
25	10	7,9 ± 3,7	31	8,2 ± 3,9
	11	6,8 ± 2,2	32	7,9 ± 3,1
	12	7,5 ± 3,5	34	7,8 ± 3,4
	13	8,1 ± 2,7	35	8,2 ± 3,7
30	14	7,5 ± 4,3	36	15,3 ± 3,1
	15	12,7 ± 3,5	37	13,1 ± 6,0
	16	11,4 ± 5,6	39	15,0 ± 2,9
	17	13,6 ± 5,2	44	9,60 ± 2,1
35	18	8,4 ± 2,5	45	13,08 ± 2,9
	19	9,3 ± 3,5	47	15,96
	20	9,8 ± 3,7	B	3,9 ± 0,4
40	21	8,1 ± 3,9	C	3,9 ± 0,7

(B) Halothananästhesie-erhöhende Aktivität

Das gleiche Verfahren wie unter (II)-(A) beschrieben wird angewendet mit der Ausnahme, daß die Menge der oral verabreichten zu prüfenden Verbindung auf 4 Dosierungsstufen von 0,5 mg/kg, 1 mg/kg, 2 mg/kg und 4 mg/kg aufgeteilt wird, und die Beziehung zwischen der Dosis und dem Grad der Stärke der anästhesieerhöhenden Aktivität gemessen wird.

Die Ergebnisse werden in Tabelle 3 gezeigt.

Tabelle 3

Anästhesieerhöhende Aktivität (Minuten)

Untersuchte Verbindungen					
	0 mg/kg	0,5 mg/kg	1 mg/kg	2 mg/kg	4 mg/kg
Vergleichsverbindungen					
Haloperidol	5,6 ± 3,1	5,3 ± 2,9	5,1 ± 2,5	9,3 ± 3,1	10,2 ± 3,7
Pentobarbital	5,1 ± 3,5	5,3 ± 2,6	4,9 ± 3,5	6,3 ± 2,3	8,1 ± 3,1
Erfindungsgemäße Verbindungen					
Verbindung 5	4,9 ± 2,5	5,2 ± 2,1	8,5 ± 3,5	9,6 ± 4,1	12,7 ± 3,9
6	5,5 ± 2,1	8,2 ± 2,6	10,3 ± 3,3	12,1 ± 4,2	16,6 ± 5,1
7	4,8 ± 3,1	5,3 ± 2,5	7,4 ± 3,1	9,5 ± 3,8	13,7 ± 4,7
29	5,1 ± 2,6	5,6 ± 2,8	6,6 ± 3,1	8,3 ± 3,7	13,6 ± 4,9

(C) Hexobarbital-schlaf erhöhende Aktivität

Männliche Mäuse vom ddy-Stamm mit einem Körpergewicht von 20 bis 25 g wurden 24 h fasten gelassen. Eine Gruppe bestand aus 10 Mäusen. Eine wäßrige Gummi arabicum-Suspension der zu prüfenden Verbindung (0,05 g der zu prüfenden Verbindung und 1 g Gummi arabicum/100 ml physiologischer NaCl-Lösung) wird oral in der in Tabelle 4 erwähnten Dosis verabreicht. 1 h nach der Verabreichung werden 0,7% Hexobarbital-Na-Salz intraperitoneal in einer Dosis von 70 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die Zeit zwischen der Schlafeinleitung bis zum Erwachen wird gemessen, wobei der »Aufricht-Reflex« als Index verwendet wird (J. Pharmac. Exptl. Ther., 63, 421 (1963)).

Tabelle 4

Geprüfte Verbindung	Dosis (mg/kg)	Schlafzeit (Minuten) (Mittel \pm SD)
Erfindungsgemäße Verbindungen		
Verbindung 6	0,5	43,76 \pm 6,09
Verbindung 6	1,0	51,24 \pm 11,75
Verbindung 6	2,0	54,11 \pm 7,80
Verbindung 6	4,0	65,13 \pm 11,59
Verbindung 6	8,0	85,83 \pm 12,24
Verbindung 17	0,125	39,51 \pm 8,45
Verbindung 17	0,25	45,57 \pm 10,05
Verbindung 17	0,5	51,77 \pm 6,60
Verbindung 17	1,0	56,92 \pm 6,13
Vergleichsverbindungen		
Haloperidol	4	43,01 \pm 19,22
Haloperidol	8	46,83 \pm 13,94
Haloperidol	16	66,81 \pm 14,32
C	400	keine Erhöhung

(III) Aktivität hinsichtlich der Kampflost einer Maus, die lange Zeit einzeln isoliert war

Einzelne, männliche Mäuse vom ddy-Stamm mit 15 bis 20 g Körpergewicht wurden 1 Monat getrennt in Käfigen gehalten. Eine Testgruppe bestand jeweils aus 10 Paaren von Mäusen. Jedes Mitglied eines Mäusepaares war so ausgewählt, daß, wenn eine Maus in den Käfig einer oder zweier anderer gegeben wurde, diese über 30 Sekunden ständig kämpften. ED₅₀-Werte wurden berechnet, indem man die jeweilige Testverbindung jeder Gruppe der Mäuse verabreichte. Die Aktivität zur Inhibierung der Kampflost wird als positiv bezeichnet, wenn die Maus das Kämpfen nur innerhalb 5 Sekunden in einer Minute fortsetzt. Kämpft die Maus länger als 5 Sekunden, so wurden sie wieder abgetrennt, um eine geringere Anzahl an verletzten Mäusen zu erhalten (Arch. Int. Pharmacodyn., 123, 1979 (1959)).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 5 gezeigt.

Tabelle 5

Untersuchte Verbindungen	ED ₅₀ (mg/kg)
Erfindungsgemäße Verbindungen	
Verbindung 5	1,28 (0,63–2,72)
Verbindung 6	0,70 (0,51–1,12)
Verbindung 9	1,52 (0,78–3,53)
Verbindung 37	0,78 (0,22–1,38)
Verbindung 39	0,96 (0,52–2,31)
Verbindung 17	0,92 (0,38–1,59)
Vergleichsverbindungen	
Diazepam	7,29 (4,04–18,6)
C	147

(IV) Analgetische Aktivität

Es wurden männliche Mäuse vom ddy-Stamm mit einem Körpergewicht von 15 bis 23 g verwendet. Eine Testgruppe bestand aus 10 Mäusen. Die zu prüfenden Verbindungen wurden oral nach dem in (II) beschriebenen Verfahren verabreicht. 50 Minuten nach der Verabreichung wurden 0,1 ml einer 0,6%igen essigsauren, wäßrigen Lösung/10 g Körpergewicht intraperitoneal injiziert. Bei den Mäusen, denen oral die Vergleichsverbindung Haloperidol verabreicht worden war, wird die Injektion 110 Minuten nach der Verabreichung gegeben. Die Anzahl der Krümmungen nach 10 Minuten werden 10 Minuten aufgezeichnet, und die ED₅₀-Werte der jeweiligen Verbindungen werden im Vergleich zu der Anzahl der Krümmungen bei der Kontrollgruppe verglichen (Fed. Proc., 18, 412, (1959)).

Die Ergebnisse werden in Tabelle 6 gezeigt.

Tabelle 6

Untersuchte Verbindungen	ED ₅₀ (mg/kg)
Erfindungsgemäße Verbindungen	
Verbindung 6	2,31 (1,53–3,46)
Verbindung 37	1,52 (0,71–3,15)
Verbindung 31	1,92 (1,28–4,31)
Vergleichsverbindungen	
Haloperidol	2,31 (1,26–5,31)
C	keine analgetische Aktivität

(V) Akute Toxizität (LD₅₀)

Mäuse vom ddy-Stamm mit 20 bis 22 g Körpergewicht wurden verwendet. Eine Testgruppe bestand aus 10 Mäusen. Orale Verabreichung:

Die zu prüfende Verbindung wird in 1%iger Gummi arabicum physiologischer NaCl-Lösung (Wasser) suspendiert. Intravenöse Verabreichung:

Die zu prüfende Verbindung wird in 50%iger wäßriger Propylenglycol-Lösung gelöst.

Die Ergebnisse werden in Tabelle 7 gezeigt.

Tabelle 7 (LD₅₀)

Untersuchte Verbindungen	Männliche Mäuse		Weibliche Mäuse	
	Oral (mg/kg)	Intravenös (mg/kg)	Oral (mg/kg)	Intravenös (mg/kg)
Erfindungsgemäße Verbindungen				
Verbindung Nr. 6	920	240	890	250
7	1600	424	1650	432
39	1206	310	1100	293
17	898	218	860	216
31	870	256	923	248
Bekannte Verbindung				
Diazepam	—	59	—	58

LD₅₀-Werte (orale Verbindung) der erfindungsgemäßen Verbindungen, die nicht in Tabelle 7 aufgeführt sind, wurden mit über 800 mg/kg bei Verwendung von männlichen Mäusen vom DDY-Stamm bestimmt.

Herstellung der Ausgangsverbindungen

Beispiel 1

20,5 g 5-Acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 200 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Köhlen mit Wasser gerührt und es werden 60 ml Essigsäurelösung, die 16 g Brom enthält, tropfenweise

während 30 Minuten hinzugegeben, wobei die Reaktion während 2 h bei der gleichen Temperatur durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 300 ml Wasser gegossen und während 3 h stehen gelassen. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt und aus Methanol unter Erhalt von 21 g 8-Brom-5-acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 237–239° C umkristallisiert.

Die hierdurch erhaltenen 21 g 8-Brom-5-acetyloxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 150 ml 8n Chlorwasserstoffsäure dispergiert. Die Dispersion wird unter Rückflußbedingungen während 3 h erhitzt und sodann abgekühlt. Die hierdurch gebildeten Unlöslichkeiten werden durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet und aus Methanol-Wasser unter Erhalt von 14 g 8-Brom-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 212–213° C umkristallisiert.

Beispiel 2

16,4 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und es werden 50 ml Essigsäurelösung, welche 7 g Chlor enthält, tropfenweise hinzugegeben, wobei die Reaktion während 3 h unter Rühren durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird in 500 ml Wasser gegossen und während 1 h stehen gelassen, wobei der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und sodann getrocknet wird. Durch Umkristallisierung aus Äthanol-Wasser werden 13,5 g 6-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 209–210° C erhalten.

Beispiel 3

16,4 g 5-Hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird bei Raumtemperatur gerührt und es werden 80 ml Essigsäurelösung, die 16,4 g Chlor enthält, tropfenweise hinzugegeben, wobei die Reaktion während 3 h unter Rühren durchgeführt wird. Ähnlich zu der Prozedur des Beispiels 2 werden die rohen Kristalle aus Methanol unter Erhalt von 16 g 6,8-Dichlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 259–250° C umkristallisiert.

Beispiel 4

35,4 g 7-Methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Rückkühlung gerührt, wobei 100 ml Essigsäurelösung, welche 27 g Sulforylchlorid enthält, tropfenweise hinzugegeben werden, und über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 1 l Eiswasser gegossen und der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol werden 30 g 6-Chlor-7-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelförmiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 212° C erhalten.

Die hierdurch erhaltenen 30 g 6-Chlor-7-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 300 ml 47%iger wäßriger Bromwasserstoffsäurelösung dispergiert und während 4 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Unlösliche durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Chloroform werden 25 g 6-Chlor-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 264–266° C erhalten.

Beispiel 5

35 g 8-Methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 200 ml Essigsäure aufgelöst. Diese Lösung wird unter Kühlen gerührt und es werden 100 ml Essigsäurelösung, die 16 g Chlor enthält, hinzugegeben, und es wird über Nacht stehen gelassen. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 1 l Wasser gegossen und der hierdurch gebildete Niederschlag wird durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Chloroform werden 42 g 5,6-Dichlor-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach roter, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 201–202° C erhalten.

Die hierdurch erhaltenen 42 g 5,6-Dichlor-8-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 500 ml 47%iger wäßriger Bromwasserstoffsäurelösung dispergiert und während 4 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wird das Unlösliche durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Methanol unter Erhalt von 29 g 5,6-Dichlor-8-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 233–235° C umkristallisiert.

Beispiel 6

Ähnlich zu einem Verfahren gemäß Beispiel 5 werden 8-Brom-5-hydroxycarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle erhalten (Umkristallisationslösungsmittel Methanol). Schmelzpunkt 266–267° C (Zersetzung).

Beispiel 7

22,7 g 8-Brom-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 25 g Kupfer(I)chlorid werden mit 100 ml Dimethylsulfoxid vermischt und bei 135 bis 140° C während 4 h unter Rühren erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird

29 12 105.

das Reaktionsgemisch mit 200 g Eis und 50 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure vermischt und bei Raumtemperatur während 1 h gerührt. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration abgetrennt, zunächst mit verdünnter Chlorwasserstoffsäure und sodann mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Ligroin-Benzol unter Erhalt von 13 g 8-Chlor-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach orangefarbener, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 165° C umkristallisiert.

Die hierdurch erhaltenen 13 g 8-Chlor-5-methoxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 35 g Aluminiumchlorid werden in 30 ml Benzol dispergiert und während 2 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Umkristallisation aus Isopropanol ergab 8 g 8-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl in Form von farblosen, nadelartigen Kristallen mit einem Schmelzpunkt von 206–207° C.

Beispiel 8

20,0 g 8-Chlor-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 18 g Kaliumcarbonat werden in 160 ml Isopropylalkohol suspendiert, sodann werden 40 ml Epichlorhydrin zugegeben und das Reaktionsgemisch wird bei 70 bis 80° C während 6 h gehalten. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit 100 ml 2n Natriumhydroxid unter Kühlbedingungen gerührt. Das Unlösliche wird durch Filtration abgetrennt, in Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohen Kristalle werden aus Isopropanol unter Erhalt von 18,5 g 8-Chlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 161–165° C umkristallisiert.

Beispiel 9

20,0 g 6-Chlor-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,7 g Natriumhydroxid werden mit 100 ml Methanol vermischt und während 3 h gerührt. Sodann werden 150 ml Epichlorhydrin hinzugegeben und es wird während 5 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit 100 ml 2n Natriumhydroxid vermischt und gut gerührt. Das Unlösliche wird durch Filtration abgetrennt, in Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Methanol-Äthanol unter Erhalt von 19,7 g 6-Chlor-7-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 190–192° C umkristallisiert.

Beispiele 10 bis 13

Ähnlich zu dem Verfahren der Beispiele 8 bis 9 werden die Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt ° C
10	6-Chlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Isopropanol)	218–221
11	6,8-Dichlor-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	117–178
12	8-Brom-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	220–222
13	5,6-Dichlor-8-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	183–184

Beispiel 14

24,3 g 8-Brom-5-hydroxy-3,4-dihydroxy-carbostyryl und 9 g Kaliumhydroxid werden mit 150 ml Isopropanol vermischt und bei 70 bis 80° C während 30 Minuten gerührt. Sodann werden 25 g 1,3-Bromchlorpropan hinzugegeben und während 6 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch in 200 ml 2n wäßrige Natriumhydroxidlösung eingegossen und sodann das Unlösliche, das hierdurch gebildet wird, durch Filtration abgetrennt, in Wasser gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Äthanol unter Erhalt von 21,5 g 8-Brom-5-(3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 184–185° C umkristallisiert.

Beispiel 15

5 g 6-Chlor-8-brom-7-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 3 g Natriumhydroxid werden mit 120 ml Isopropanol vermischt und bei 50 bis 60° C während 1 h gerührt. Sodann werden 10 ml 3-Brom-1-chlorpropan hinzuge-

geben und es wird während 6 h bei 70 bis 80° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sodann wird das Chloroform durch Destillation entfernt und der hierdurch gebildete Rückstand aus Äthanol unter Erhalt von 6,2 g 6-Chlor-8-brom-7-(3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 87–88° C umkristallisiert. 5

Beispiele 16 bis 19

Ähnlich zu dem Verfahren gemäß Beispiel 15 werden die Verbindungen wie folgt erhalten: 10

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
16	4-Methyl-6-(3-chlorpropoxy)carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	183	15
17	4-Methyl-7-(3-chlorpropoxy)carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	169–170	20
18	5-(2-Methyl-3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	139–140	25
19	7-(2-Methyl-3-chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol-Wasser)	75–76	30

Beispiel 20

18,3 g 2,4,5-Trimethoxyanilin und 31,2 g Bis(β -bromäthyl)-amino-monohydrobromid werden mit 170 ml Methanol vermischt und unter Erhitzen unter einem Stickstoffgasstrom während 10 h am Rückfluß gehalten. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden sodann 5,3 g wasserfreies Natriumcarbonat zu dem Gemisch hinzugegeben und durch Erhitzen während weiterer 10 h am Rückfluß gehalten. Unter verringertem Druck werden etwa 70 ml Methanol durch Destillation entfernt und das Gemisch wird bei Raumtemperatur abkühlen gelassen. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und mit einer kleinen Äthanolmenge gewaschen. Durch Umkristallisation aus Äthanol werden 38 g 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinmonohydrobromid in Form farbloser, plättchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 227–228° C erhalten. 35

Sodann wird diese Verbindung in 20%iger wäßriger Natriumhydroxidlösung aufgelöst und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit gesättigter Natriumchloridlösung dreimal gewaschen, sodann getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Die freie Form von 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin wird als einzige Substanz in Form eines farblosen, viskosen, öligen Materials erhalten. Die chemische Struktur dieser Verbindung wird durch NMR- und IR-Methode identifiziert. 40

Herstellungsbispiele

Beispiel 1

4,4 g 5-(2,3-Epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,4 g 4-Phenylpiperazin werden in 60 ml Methanol dispergiert und bei 50 bis 60° C während 3 h umgesetzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure und 30 ml Äthanol zur gleichmäßigen Auflösung der Rückstände hinzugegeben und es werden weiter 200 ml Aceton hinzugegeben. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und getrocknet. Durch Umkristallisieren aus Wasser werden 6,5 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 239–241° C erhalten. 55

Beispiel 2

4,4 g 6-(2,3-Epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,4 g 4-Phenylpiperazin werden in 80 ml Isopropanol aufgelöst und bei 50 bis 60° C während 3 h unter Rührbedingungen umgesetzt. Sodann werden 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben und unter verringertem Druck wird zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus heißem Wasser unter Erhalt von 6,1 g 6-[2-Hydroxy-3(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 239–241° C erhalten. 60

zinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid · $\frac{1}{2}$ Wasser in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 223–224° C umkristallisiert.

Beispiel 3

2,9 g 1-(3-Methylbutyl)-5-(2,3-epoxy-propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 1,7 g 4-Phenylpiperazin werden mit 50 ml Methanol gemischt und bei 50 bis 60° C während 3 h umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand in 50 ml Aceton aufgelöst. In diese Lösung werden 20 ml einer Acetonlösung, die 1,1 g Oxalsäure enthält, hinzugegeben, sodann wird der hierdurch gebildete Niederschlag durch Filtration abgetrennt, mit Aceton gewaschen und getrocknet. Durch Umkristallisierung aus Äthanol-Äther werden 2,1 g 1-(3-Methylbutyl)-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperaziny)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat in Form farbloser Kristalle erhalten. Dieses Produkt wird als einzelne Verbindung durch Kieselgel-Dünnschichtchromatografie bestätigt (Entwicklungslösungsmittel:

Chloform : Methanol = 9 : 1)

Elementaranalyse $C_{29}H_{39}O_7N_3$

berechnet (%) C 64,30, H 7,26, N 7,76

gefunden (%) C 64,52, H 7,10, N 7,48

IR (Infrarotabsorptionsspektrum)

3400 cm^{-1} (OH), 1680 cm^{-1} (–CO–)

NMR *) δ = 6,8–7,3 ppm (aromatisches Proton 8H);
= 0,92 ppm (methylproton, 6H)

*) Die NMR-Messungen wurden mit d^6 -DMSO durchgeführt)

Die hierdurch erhaltene Verbindung wird nach üblicher Methode neutralisiert und die rohen Kristalle werden aus Äthanol unter Erhalt von 1-(3-Methylbutyl)-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperaziny)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, prismenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 156–157° C umkristallisiert.

Beispiel 4

3,4 g 1-(3-Phenylpropyl)-5-(2,3-epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 2,0 g 4-(4-Methylphenyl)piperazin werden mit 50 ml Methanol vermischt und durch ein Verfahren umgesetzt, das ähnlich zu dem des vorstehenden Beispiels 3 war. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden aus Methanol-Äther unter Erhalt von 4,2 g 1-(3-Phenylpropyl)-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperaziny]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat in Form farbloser Kristalle umkristallisiert.

Elementaranalyse $C_{34}H_{41}O_7N_3$

berechnet (%) C 67,64, H 6,85, N 6,96

gefunden (%) C 67,85, H 6,52 N 6,81

IR (Infrarotabsorptionsspektrum)

3480 cm^{-1} (OH, 1675 cm^{-1} (C=O)

NMR **) δ = 6,6–7,4 ppm (aromatische Protonen 12H)
= 2,30 ppm (Methylprotonen, 3H)

**) Die NMR-Messungen wurden in d^6 -DMSO durchgeführt)

Beispiele 5 bis 23

Durch Methoden, die ähnlich zu denjenigen der Beispiele 1 bis 4 waren, wurden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
5	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
6	6-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochloride · 1/2 Hydrate	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	212-214
7	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	66-70
8	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	174-176
9	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid · 3/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	226-228
10	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[3-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	228-230
11	6-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	218-225
12	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251-253
13	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	156-158
14	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	226-228
15	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Wasser)	171-173
16	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183-184
17	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (n-Hexan-Benzol)	143-145
18	1-Äthyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Mono-oxalat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	201-203
19	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123-124
20	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther)	148-150
21	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl · 1/2 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218-219
22	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol)	179-182
23	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose, puderförmige Kristalle (Methanol)	158-161

Beispiel 24

2,4 g 4-Methyl-7-(2,3-epoxypropoxy)-carbostyryl und 1,8 g 4-Phenylpiperazin werden mit 30 ml Äthanol vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches werden die hierdurch ausgefallenen Kristalle durch Filtration gesammelt und mit Äther gewaschen.

Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden in 50 ml Methanol und 3 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure aufgelöst, und das Gemisch wird sodann unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Äthanol-Äther unter Erhalt von 2,7 g (Ausbeute 63%) 4-Methyl-7-(2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy)carbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 190–191° C umkristallisiert.

Beispiel 25

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 24 wird 3-Methyl-6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl 1/2-Hydrat in Form farbloser Kristalle (aus Äthanol umkristallisiert) mit einem Schmelzpunkt von 212–213° C erhalten.

Beispiel 26

4,8 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 4 g Phenylpiperazin werden mit 40 ml Toluol vermischt und während 24 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann wird das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst, und die Chloroformschicht wird zweimal mit 5,0% wäßriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, sodann zweimal mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Chloroform wird durch Destillation entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Hexan hinzugegeben, und das unlösliche Material wird durch Filtration gesammelt, sodann das unlösliche Material in 30 ml 5% HCl-Methanollösung aufgelöst und unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Methanol-Äther unter Erhalt von 3,2 g 5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 262° C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiel 27

4,5 g 6-(2-Chloräthoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,3 g Natriumjodid werden mit 50 ml Aceton vermischt und während 5 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann werden 40 ml Dimethylformamid zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, und das Aceton wird destillativ bei 40 bis 45° C unter vermindertem Druck entfernt. Weiter werden 3,8 g Phenylhydrazin zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, und die Reaktion wird bei 60 bis 70° C während 7 h unter Rührbedingungen durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert, und der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst. Die Chloroformschicht wird zweimal mit wäßriger 5%iger Natriumhydrogencarbonatlösung und sodann zweimal mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformschicht wird das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird durch Kieselgel-Säulenchromatografie (Elutionslösungsmittel Chloroform : Methanol = 20 : 1) und die gewünschte Verbindung wird in das Hydrochlorid unter Verwendung von Äthanol, das mit Chlorwasserstoff gesättigt ist, übergeführt, wobei das Äthanol durch Destillation unter verringertem Druck entfernt wird. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Methanol-Äther unter Erhalt von 3,8 g 6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochlorid-Monohydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 196–198° C umkristallisiert.

Beispiele 28 bis 72

Ähnlich zu den Methoden der Beispiele 26 und 27 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt ° C
28	5-[2-(Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Äther)	270 (Zersetzung)
29	6-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]carbostyryl dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol)	241–242 (Zersetzung)
30	7-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	171–175
31	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · 3/4 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213–215

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
32	8-[2-(4-Phenyl-piperaziny)äthoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl dihydrochlorid · 1/4 Hydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	255 (Zersetzung)
33	1-Methyl-5-[3-(4-phenylpiperaziny)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl dihydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	226-228
34	8-Brom-5-[3-[4-(4-methylphenyl)piperaziny]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbe, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	181-182
35	5-[4-[4-(4-Methylphenyl)piperaziny]butoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol)	170-172
36	5-[5-[4-(2-Methoxyphenyl)piperaziny]- pentyloxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	154-156
37	5-[2-[4-(4-Methylphenyl)piperaziny]äthoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Äthanol)	179-182
38	6-[3-(4-Phenylpiperaziny)propoxy]carbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol)	226-227
39	8-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperaziny]propoxy]- carbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äther)	242-245 (Zersetzung)
40	7-[3-(4-Phenylpiperaziny)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237-238
41	8-Brom-5-[3-(4-phenylpiperaziny)propoxy]- carbostyryl · dihydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	206
42	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperaziny]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149-150
43	5-[3-[4-(2-Äthoxyphenyl)piperaziny]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	155-156
44	7-[3-[4-(2-Äthoxyphenyl)piperaziny]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	140-142
45	6-Chlor-7-[3-(4-phenylpiperaziny)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · dihydrochlorid · Mono- hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	280 (Zersetzung)
46	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperaziny)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255-258
47	7-[3-[4-(2-Chlorphenyl)piperaziny]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, prismaförmige Kristalle (Äthanol)	146-147
48	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperaziny]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156-158
49	7-[3-[4-(4-Chlorphenyl)piperaziny]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, prismaförmige Kristalle (Äthanol)	200-202

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt ° C
50	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, pulvrige Kristalle (Äthanol)	134-137
51	7-[3-[4-(4-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146-149
52	6-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	184-185
53	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	112-114
54	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123-124
55	5-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismaförmige Kristalle (Methanol)	194-196
56	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- carbostyryl	farblose, pulvrige Kristalle (Äthanol)	229-232
57	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125-127
58	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189-192
59	1-Propargyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	schwach bräunliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	215-216
60	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Aceton-Äther)	176-181
61	1-(3-Phenylpropyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · monohydro- chlorid	farblose, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	201-202
62	1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Ligroin)	113
63	1-Äthyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	222-224
64	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204-207
65	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260-265
66	5-[3-(4-Acetyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	143-145
67	5-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Hydrochlorid	farblose, plättchen- förmige Kristalle (Methanol-Äther)	240 (Zersetzung)
68	5-[3-[4-(2-Acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	131-132

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
69	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198-199	5
70	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äther-Hexan)	138-140	10
71	4-Phenyl-7-[3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol-Wasser)	161-162	15

Beispiel 72

4,8 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 3,5 g Natriumjodid werden mit 50 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann werden 40 ml Dimethylformamid hinzugegeben, und das Aceton wird durch Destillation bei 40 bis 45° C unter verringertem Druck vertrieben. Weiterhin werden 4,0 g 4-(3-Fluorphenyl)-piperazin und 3,0 g Triäthylamin hinzugegeben, wobei die Reaktion bei 70 bis 80° C während 27 h unter Röhren durchgeführt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 60 ml einer wäßrigen 5%igen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, und es wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird zweimal mit Wasser extrahiert und getrocknet und sodann das Chloroform durch Destillation entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Äther hinzugegeben, wobei das unlösliche Material durch Filtration gesammelt und getrocknet wird. Durch Umkristallisierung aus Methanol werden 6,2 g 7-[3-[4-(3-Fluorphenyl)-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach gelblicher, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174-176° C erhalten.

Beispiel 73

12,4 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 1 g Pyridin und 2,6 g 4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazin werden in 20 ml Dimethylsulfoxid vermischt und sodann bei 80-90° C während 5 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 80 ml 2%ige wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 30 ml Äthanol aufgelöst, und es wird trockenes Chlorwasserstoffgas in die Äthanollösung eingeblasen. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Methanol-Äthanol unter Erhalt von 3,2 g (Ausbeute 61%) 7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 225-227° C umkristallisiert.

Beispiele 74 bis 79

Ähnlich zu den Verfahren des Beispiels 74 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
74	5-[3-[4-(2-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	175-178	50
75	7-[3-[4-(2-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	154-156	55
76	5-[3-[4-(3-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	178-180	60
77	5-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryldihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	205-208 (Zersetzung)	
78	5-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	190-192	65
79	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach bräunliche, nadelartige Kristalle	146-147	

29 12 105

Beispiel 80

2,5 g 7-(3-Chlor-2-methylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyrl und 1,8 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Sodann werden 20 ml Dimethylformamid hinzugegeben, und das Aceton wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt. Weiter werden 1,5 g Triäthylamin und 1,8 g Phenylpiperazin hinzugegeben, und die Reaktion wird bei 70 bis 80° C während 6 h unter Rühren durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird sodann in 70 ml einer 2%igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, und die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und getrocknet. Sodann wird das Chloroform destillativ entfernt und der hierdurch erhaltene Rückstand mit Petroläther gewaschen. Durch Umkristallisieren aus Methanol-Wasser werden 2,8 g (Ausbeute 74%) 7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl in Form farbloser, flöckchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 146–147° C erhalten.

Beispiel 81

Ähnlich zu der in Beispiel 81 beschriebenen Methode wird 5-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle (Umkristallisierungsmittel: Äthanol) mit einem Schmelzpunkt von 167–169° C erhalten.

Beispiel 82

2,7 g 4-Methyl-7-(3-chlorpropoxy)-carbostyrl und 1,8 g Natriumjodid werden mit 50 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann werden 50 ml Dimethylformamid hinzugegeben, und das Aceton wird destillativ unter verringertem Druck entfernt. Sodann werden 1,5 g Triäthylamin und 1,8 g 4-Phenylpiperazin hinzugegeben, und es wird während 3 h bei 80 bis 90° C gerührt, wobei dann Dimethylformamid durch Destillation unter verringertem Druck entfernt wird. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden eine 5%ige wäßrige Natriumhydrogencarbonatlösung zur Bewirkung der Kristallisierung des Produktes hinzugegeben, und der gebildete Niederschlag wird durch Filtration gesammelt, mit Wasser gewaschen, mit Isopropanol gewaschen, weiter mit Äther gewaschen und getrocknet. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden in 80 ml Methanol dispergiert und durch Zugabe von 5 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure gelöst, wonach unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert wird. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Methanol-Äther unter Erhalt von 3,6 g (Ausbeute 80%) 4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyrl-dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 253–254° C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiel 83

Ähnlich zu dem Verfahren gemäß Beispiel 82 wird 4-Methyl-6-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyrl-Dihydrochloridtrihydrat in Form schwach bräunlicher Kristalle (aus Äthanol) mit einem Schmelzpunkt von 285–290° C (Zersetzung) erhalten.

Beispiel 84

2,4 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyrl und 1,7 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Sodann werden 30 ml Dimethylformamid zu dem Reaktionsgemisch hinzugegeben, und das Aceton wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Als nächstens werden 1,5 g Triäthylamin, 1,8 g 4-Phenylhomopiperazin hinzugegeben und es wird auf 60 bis 70° C während 5 h unter Rühren erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird in 80 ml einer 3%igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung gegossen, und die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Ligroin-Benzol unter Erhalt von 3,2 g (Ausbeute 83%) 5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl in Form farbloser, schuppenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122–125° C umkristallisiert.

Beispiele 85 bis 87

Ähnlich zu dem Verfahren gemäß Beispiel 84 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
85	7-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	schwach gelbliche schuppenartige Kristalle (Petroläther)	72-74	10
86	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173-176	15
87	7-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	115-125	20

Beispiel 88

24 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyrl und 17 g Natriumjodid werden mit 300 ml Aceton vermischt und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Dann werden 300 ml Dimethylformamid, 12 g Trimethylamin und 18 g 4-Benzylpiperazin hinzugegeben, und die Reaktion wird bei 60 bis 70° C während 7 h unter Rührbedingungen durchgeführt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck unter Erhalt einer viskosen Flüssigkeit konzentriert, und es werden sodann 300 ml einer 3%igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben. Die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformschicht wird das Chloroform durch Destillation entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird mit Äther gewaschen und aus Methanol umkristallisiert, wobei 32 g (Ausbeute 84%) 5-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 157-158° C erhalten werden.

Beispiele 89 und 90

Ähnlich zu dem Verfahren gemäß Beispiel 88 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C	
89	6-[3-(4-Benzyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	114-116	40
90	7-[3-(4-Benzyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126-127	45

Beispiel 91

2,4 g 7-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyrl und 1,8 g Natriumjodid werden mit 30 ml Aceton vermischt und bei 50 bis 60° C während 3 h gerührt. Dann werden 30 ml Dimethylformamid hinzugegeben. Nach Entfernung des Acetons durch Destillation unter verringertem Druck werden 1,5 g Triäthylamin und 2,3 g 4-(4-Chlorphenyl)-3-methylpiperazin damit vermischt und bei 70 bis 80° C während 7 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert, und es werden 50 ml einer wäßrigen 3%igen Natriumhydrogencarbonatlösung zum dem hierdurch erhaltenen viskosen Rückstand zugegeben, und die organische Schicht wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform destillativ entfernt. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 50 ml Methanol und 5 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure hinzugegeben, wobei das Gemisch unter verringertem Druck zur Trockene eingedampft wird. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 3,1 (Ausbeute 75%) 7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl-Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 235-242° C umkristallisiert.

Beispiele 92 und 93

Ähnlich zu den Verfahren des Beispiels 91 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
92	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid (Ausbeute 67%)	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229-232 (Zersetzung)
93	4-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	206-208

Beispiel 94

5,1 g 7-(3-Chlor-2-hydroxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl und 8 g 4-Phenylpiperazin werden mit 50 ml Dimethylformamid vermischt und bei 50 bis 60° C während 5 h unter Rührbedingungen umgesetzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene eingedunstet, und der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 80 ml Chloroform aufgelöst. Dann wird die Chloroformschicht dreimal mit 5%iger wässriger Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen und anschließend dreimal mit Wasser nachgewaschen und mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Das Chloroform wird durch Destillation unter vermindertem Druck entfernt und der hierdurch erhaltene Rückstand durch Kieselgelchromatografie (Extraktionslösungsmittel: Chloroform: Methanol = 30:1 (v/v)) gereinigt. Sodann wird das extrahierte Produkt in sein Hydrochlorid unter Einsatz von Äthanol, das Chlorwasserstoff enthält, übergeführt, und das Äthanol wird durch Destillation unter verringertem Druck entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Wasser unter Erhalt von 5,6 g 7-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 122° C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiele 95 bis 114

Ähnlich zu der Methodik gemäß Beispiel 94 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
95	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	239-241
96	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223-224
97	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 3/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	226-228
98	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	228-230
99	6-Chlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · dihydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	218-225
100	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251-253
101	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
102	6-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · 1/2 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	212-214
103	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66-70

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
104	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Methanol)	174-176
105	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	226-228
106	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Wasser)	171-173
107	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183-184
108	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (n-Hexan-Benzol)	143-145
109	1-Äthyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monooxalat	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	201-203 (Zersetzung)
110	8-Chlor-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-chlorphenyl)-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	156-158
111	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123-124
112	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroleum-Benzol-Äther)	148-150
113	6-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · ½ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	218-219
114	8-Brom-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]carbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol)	179-182

Beispiel 115

0,55 g Natriumhydrid (etwa 50% in Öl) werden mit Petroläther gewaschen, und dann werden 30 ml Dimethylformamid und 36 g 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl hinzugegeben, wobei bei Raumtemperatur bei 1 h gerührt wird. Zu dem Reaktionsgemisch werden 1,2 g Äthylbromid hinzugegeben, und es wird bei Raumtemperatur während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in 150 ml Wasser gegossen und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser zweimal gewaschen, mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und das Chloroform destillativ vertrieben. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird eine kleine Menge Äthanol zur Ausfällung von Kristallen hinzugegeben. Die Kristalle werden durch Filtration gesammelt und in 70 ml Methanol und 3 ml konzentrierter Chlorwasserstoffsäure aufgelöst, wonach unter verringertem Druck zur Trockene eingengt wird. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 4,1 g (Ausbeute 88%) 1-Äthyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 222-224° C umkristallisiert.

Beispiel 116

0,3 g Natriummetall werden in 80 ml Äthanol aufgelöst, und zu dieser Lösung werden 3,6 g 5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und dann 1,5 g Benzylchlorid gegeben, wobei während 5 h unter Rückflußbedingungen erhitzt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand wird Wasser hinzugegeben und die unlösliche Materie durch Filtration gesammelt, diese mit Wasser gewaschen und getrocknet. Die rohen Kristalle werden aus Ligroin unter Erhalt von 3,9 g (Ausbeute 86%) 1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form schwach gelblicher, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 113° C umkristallisiert.

Beispiele 117 bis 121

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 116 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
117	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche Kristalle (Äthanol)	125-127
118	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	204-207
119	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189-192
120	1-Hexyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Aceton-Äther)	176-181
121	1-(3-Phenylpropyl)-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, schuppenartige Kristalle (Äthanol)	201-202

Beispiel 122

1,0 g 4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryldihydrochlorid und 0,3 g Palladium-schwarz werden in 200 ml Äthanol dispergiert, und ein Wasserstoffdruck von 2 Atmosphären wird bei Raumtemperatur aufrechterhalten, wobei die katalytische Reduktion bei 70 bis 80° C während 8 h durchgeführt wird. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird das Palladium-schwarz durch Filtration entfernt und die Mutterlauge zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird aus einem Gemisch Methanol-Äther unter Erhalt von 0,6 g (Ausbeute 60%) 4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 260-265° C umkristallisiert.

Beispiel 123

2 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl werden mit 30 ml Aceton vermischt, und es werden weiter 12 ml Acetylchlorid hinzugegeben, wonach während 10 h unter Rückflußbedingungen erhitzt wird. Nach Abkühlung des Reaktionsgemisches wird das ausgefallene Produkt durch Filtration gesammelt und mit Aceton gewaschen. Die hierdurch erhaltenen rohen Kristalle werden in 80 ml Wasser aufgelöst, mit Ammoniak-Wasser wird basisch gemacht und dann mit Chloroform extrahiert, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie unter Erhalt von 0,5 g 5-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 159-161° C gereinigt.

Beispiel 124

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 123 werden 7-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 130-132° C erhalten.

Beispiel 125

1,9 g 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 0,24 g Natriumhydrid werden in 40 ml Xylol dispergiert und während 1 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Anschließend wird die Temperatur des Bades auf 130° C abgesenkt und es werden 1,40 g 3,4,5-Trimethoxybenzoylchlorid allmählich hinzugegeben, wobei während 8 h unter Rückflußbedingungen erhitzt wird. Das Xylol wird aus dem Reaktionsgemisch destillativ entfernt, der Rückstand dann in 80 ml Wasser gegossen und mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform durch Destillation entfernt. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 1,5 g 5-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyl-oxy)-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 125-127° C umkristallisiert.

Beispiel 126

20 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl werden mit 15 ml Essigsäureanhydrid und 10 ml Essigsäure vermischt und es wird 5 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 5-[3-(4-Acetylpipezinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 143-145° C umkristallisiert.

Beispiel 127

2,0 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyrl und 1,5 g Benzoylchlorid werden mit 20 ml Pyridin vermischt und bei 50 bis 60° C während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wird in ein Chlorwasserstoffsalz übergeführt und anschließend aus Methanol unter Erhalt von 5-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl-hydrochlorid in Form farbloser, plättchenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 240° C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiel 128

20 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyrl und 3 ml Äthyl-2-bromacetat und 1,5 ml Triäthylamin werden mit 20 ml Dimethylformamid bei 50 bis 60° C während 8 h unter Rühren vermischt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und zu dem hierdurch erhaltenen viskosen Rückstand werden 30 ml einer wäßrigen 2%igen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben und hiernach wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen, getrocknet und das Chloroform destillativ entfernt. Der Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie gereinigt und aus Isopropanol unter Erhalt von 5-[3-(4-(2-Acetyloxyäthyl)piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 131–132° C umkristallisiert.

Beispiel 129

2,5 g 1-Benzyl-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyrl und 0,48 g 50%igen ölligen NaH werden mit 30 ml Dimethylformamid vermischt und gerührt, wonach 4 g 1-Chlor-3-(4-phenylpiperazinyl)propan hinzugegeben werden und bei 50 bis 60° C während 2,5 h erhitzt wird. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand mit Chloroform extrahiert. Nach Entfernung des Chloroforms durch Destillation wird der hierdurch erhaltene Rückstand aus Ligroln unter Erhalt von 2,1 g 1-Benzyl-5-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl in Form schwach gelblicher, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 113° C umkristallisiert.

Beispiele 130 bis 159

Ähnlich zur Methode des Beispiels 129 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt ° C
130	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262 (Zersetzung)
131	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196–198
132	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl · Dihydrochlorid · 3/4 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213–215
133	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, plättchenartige Kristalle (Äthanol)	112–114
134	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyrl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237–238
135	7-[3-(4-(4-Methylphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149–150
136	6-Bromo-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	225–258
137	7-[3-(4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156–158
138	7-[3-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyrl	farblose, puderartige Kristalle (Äthanol)	134–137

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
139	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123-124
140	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204-207
141	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche Kristalle (Äthanol)	125-127
142	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189-192
143	1-Propargyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	schwach, gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	215-216
144	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260-265
145	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225-227 (Zersetzung)
146	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146-147
147	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146-147
148	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229-232 (Zersetzung)
149	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122-125
150	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	253-254 (Zersetzung)
151	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173-176
152	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126-127
153	5-[3-(4-Acetyl-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	143-145
154	5-[3-(4-Benzoylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochloride	farblose, plättchenartige Kristalle (Methanol-Äther)	240
155	5-[3-[4-(2-Acetyloxyethyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	131-132
156	7-[2-Acetyloxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle	130-132
157	5-[2-(3,4,5-Trimethoxybenzoyloxy)-3-(4-phenyl- piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	125-127
158	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235-242

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
159	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198-199

Beispiel 160

1,8 g 1-Methyl-5-hydroxy-3,4-dihydrocarbostyryl und 1 g NaH (50%ig in Öl) werden mit 30 ml Dimethylformamid vermischt. Dann werden 2,6 g 1-Chlor-2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propan bei Raumtemperatur hinzugegeben und es wird 70 bis 80° C während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Wasser gegossen und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Nach Entfernung des Chloroforms durch Destillation wird der hierdurch erhaltene Rückstand in Aceton aufgelöst, wobei zur Einstellung des pH-Wertes der Lösung eine acetonische Lösung von Oxalsäure zugefügt wird. Die ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt und aus Methanol-Aceton unter Erhalt von 2,8 g 1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryloxalat in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 220-221° C (Zersetzung) umkristallisiert.

Beispiele 161 bis 170

Ähnlich zur Methode des Beispiels 160 werden folgende Verbindungen erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
161	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251-253
162	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-(4-(2-methoxyphenyl)- piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183-184
163	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther)	148-150
164	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	239-241
165	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · ½ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223-224
166	7-[2-Hydroxy-3-(4-(4-chlorphenyl)piperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydro- chlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66-70
167	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
168	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-(4-(4-methylphenyl)piper- azinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123-124
169	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl · ½ Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218-219
170	4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	190-191

Beispiel 171

1,9 g 1-Äthyl-5-hydroxy-3,4-carbostyryl und 2,2 g 3-(4-Phenylpiperazinyl)-1,2-epoxypropan werden in 30 ml Äthanol während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der Rückstand in 30 ml acetonischer Lösung von Oxalsäure aufgelöst. Der hierdurch gebildete Rückstand wird durch Filtration gesammelt und aus Äthanol unter Erhalt von 3,2 g 1-Äthyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 201-203° C umkristallisiert.

Beispiele 172 bis 182

Ähnlich zur Methode des Beispiels 171 werden Verbindungen wie folgt erhalten:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
172	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	239-241
173	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · ½ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223-224
174	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66-70
175	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
176	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251-253
177	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183-184
178	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Hexan-Benzol)	143-145
179	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther)	148-150
180	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123-124
181	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl · ½ Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218-219
182	4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	190-191

Beispiel 183

(a) Herstellung von

8-Brom-5-(2-hydroxy-3-piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl

15 g Piperazin werden in 50 ml Methanol aufgelöst und zu dieser Lösung werden 70 ml Methanol-Lösung, die 4,4 g 5-(2,3-Epoxypropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl enthält, tropfenweise über einen Zeitraum von 30 Minuten unter Rückflußbedingungen hinzugegeben. Nach Beendigung der Zugabe wird das Reaktionsgemisch weiter während 2 h unter Rückfluß gehalten und anschließend das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck konzentriert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in Chloroform aufgelöst und das unumgesetzte Piperazin (welches in einem Überschuß verwendet wird), welches in dem Reaktionsgemisch enthalten ist, wird durch eine Kieselgelsäule entfernt, Laufmittel: Äthanol). Man erhält nach Umkristallisation 2,4 g der vorstehend erwähnten Verbindung in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 195-196°C.

(b) Herstellung von

8-Brom-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl

2,5 g 8-Brom-5-(2-hydroxy-3-piperazinyl-propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 20 g o-Bromanisol und 2,0 g Triäthylamin werden in 30 ml Dimethylformamid vermischt. Das hierdurch erhaltene Reaktionsgemisch wird unter einem Argongasstrom bei 120 bis 130°C während 5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 30 ml einer 5%igen wäßrigen Natriumhydrogencarbonatlösung hinzugegeben, wonach die organische Schicht mit Chloroform extrahiert wird. Das Chloroform wird destillativ entfernt und zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 3 ml konzentrierte Chlorwasserstoffsäure hinzugefügt, anschließend werden 20 ml Äthanol zugegeben und es wird gerührt. Die hierdurch ausgefallenen Kristalle werden durch Filtration gesammelt, wobei 2,1 g 8-Brom-5-[2-hydroxy-3-[4-(2-

methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl. Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 226–228° C erhalten werden.

Beispiele 184 bis 194

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 18 werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt ° C	
184	5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	239–241	15
185	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · ½ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223–224	20
186	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66–70	
187	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263	25
188	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251–253	
189	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Äthanol)	183–184	30
190	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Hexan-Benzol)	143–145	
191	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroleum-Benzol-Äther)	148–150	35
192	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123–124	40
193	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl · ½ Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218–219	
194	4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	190–191	45

Beispiel 195

(a)-1 3,0 g 5-(3-Chlorpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 10 g Piperazin werden mit 20 ml Hexamethylphosphoryl-triamid vermischt und bei 80 bis 90° C während 5 h erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck zur Entfernung von Hexamethylphosphoryl-triamid und unumgesetzten Piperazin destilliert. Zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 30 ml einer 5%igen wäßrigen NaHCO₃-Lösung hinzugegeben und es wird mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformschicht wird mit Wasser gewaschen und das Chloroform destillativ entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie unter Erhalt von 1,8 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl mit einem Schmelzpunkt von 192–195° C gereinigt.

(a)-2 5 g 5-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl und 0,8 g 5% Pd-Kohle werden zu 150 ml Isopropanol gegeben und es wird katalytisch bei 60° C während 5 h unter 3 Atmosphären Wasserstoffgasdruck reduziert. Der Katalysator wird durch Filtration entfernt und die hierdurch erhaltene Mutterlauge wird unter verringertem Druck konzentriert. Der Rückstand wird aus Ligroin-Benzol unter Erhalt von 4,1 g 5-(3-Piperazinyl-propoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, prismenartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 195–196° C umkristallisiert.

(b) 2,9 g 5-(3-Piperazinylpropoxy)-3,4-dihydrocarbostyryl, 2,5 g o-Bromäthoxybenzol und 1,5 g Natriumcarbonat werden mit 80 ml n-Butanol vermischt und während 20 h am Rückfluß gehalten. Nach Abkühlung wird das Reaktionsgemisch unter verringertem Druck konzentriert und der Rückstand mit Chloroform extrahiert. Anschließend wird das Chloroform durch Destillation entfernt und der hierdurch erhaltene Rückstand wird aus Äthanol unter Erhalt von 2,2 g 5-[3-(4-(2-Äthoxyphenyl)piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 155–156° C umkristallisiert.

29 12 105

Beispiele 196 bis 217

Ähnlich zur Methode des Beispiels 195 werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
196	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237-238
197	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149-150
198	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	225-258
199	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156-158
200	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, puderartige Kristalle (Äthanol)	134-137
201	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123-124
202	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204-207
203	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125-127
204	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189-192
205	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260-265
206	7-[2-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225-227 (Zersetzung)
207	7-[3-[4-(3,4,5-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146-147
208	7-[3-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146-147
209	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229-232 (Zersetzung)
210	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122-125
211	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	253-254 (Zersetzung)
212	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235-247
213	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198-199

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
214	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262 (Zersetzung)
215	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)ethoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196-198
216	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · 1/4 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213-215
217	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	112-114

Beispiel 218

(a) 2,5 g 1-Methyl-7-[3-(N,N-diäthanolamino)-propyl]-3,4-dihydrocarbostyryl und 4,5 g N,N-Diäthyl-1,2,2-trichlorvinylamid werden in 80 ml Tetrahydrofuran dispergiert und während 3 h unter Rückflußbedingungen erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird konzentriert und anschließend durch Kieselgelchromatografie unter Erhalt von 1,5 g 1-Methyl-7-[3-bis-(β -chloräthyl)amino]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form einer gelblichen öligen Substanz gereinigt.

(b) 1,5 g 1-Methyl-7-[3-bis-(β -chloräthyl)-amino]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 30 ml Dimethylformamid aufgelöst und 1,2 g Anilin und 1,5 g Triäthylamin werden hinzugegeben und auf 80 bis 90° C während 3 h erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und zu dem hierdurch erhaltenen Rückstand werden 50 ml einer wäßrigen 5%igen NaHCO₃-Lösung mit 50 ml Chloroform hinzugegeben. Nach Schüttelung des Gemisches wird die Chloroformschicht gesammelt. Das Chloroform wird destillativ entfernt und der erhaltene Rückstand durch Kieselgelchromatografie gereinigt. Die gewünschte Verbindung wird in das Hydrochlorid durch Zufügung konzentrierter Salzsäure übergeführt. 0,7 g 1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid in Form farbloser Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 204-207° C werden erhalten.

Beispiele 219 bis 241

Ähnlich zu dem Verfahren des Beispiels 218 werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
219	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262 (Zersetzung)
220	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)ethoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196-198
221	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · 1/4 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	213-215
222	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	112-114
223	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237-238
224	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149-150
225	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255-258
226	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156-158

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
227	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, pulverförmige Kristalle (Äthanol)	134-137
228	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123-124
229	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125-127
230	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189-192
231	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260-265
232	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225-227
233	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146-147
234	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146-147
235	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229-232 (Zersetzung)
236	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122-125
237	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	253-254
238	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173-176
239	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126-127
240	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235-242
241	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198-199

Beispiel 242

2,3 g 7-[3-(N,N-Diäthanolamino)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl werden in 30 ml Pyridin aufgelöst, und es werden anschließend 4,0 g p-Tosylchlorid langsam unter Eiskühlung zugegeben und es wird während 3 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird in Eiswasser gegossen und die organische Schicht mit Chloroform extrahiert. Das Chloroform wird durch Destillation entfernt, der hierdurch erhaltene Rückstand weiter unter verringertem Druck zur Entfernung des in dem Reaktionsgemisch verbliebenen Pyridins destilliert. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in 50 ml Äthanol aufgelöst und zu dieser Lösung werden 1,5 g m-Fluoranilin zugegeben, wobei 10 h unter Rückfluß erhitzt wird. Weiter werden 0,3 g Na₂CO₃ zugegeben und es wird weiter zusätzliche 10 h unter Rückfluß erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird unter verringertem Druck konzentriert und der hierdurch erhaltene Rückstand mit einer wäßrigen 5%igen Natriumhydrogencarbonatlösung und Chloroform geschüttelt, wobei die Chloroformschicht abgetrennt wird. Das Chloroform wird destillativ vertrieben und der erhaltene Rückstand aus Methanol unter Erhalt von 1,2 g 7-[3-[4-(3-Fluorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl in Form gelblicher, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 174-176° C umkristallisiert.

Beispiele 243 bis 266

Ähnlich zur Methode des Beispiels 242 werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
243	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262 (Zersetzung)
244	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196-198
245	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl · Dihydrochlorid · 3/4 Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	213-215
246	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, plättchen- förmige Kristalle (Methanol)	112-114
247	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237-238
248	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149-150
249	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255-258
250	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156-158
251	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, pulverartige Kristalle (Äthanol)	134-137
252	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123-124
253	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204-207
254	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125-127
255	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189-192
256	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260-265
257	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225-227 (Zersetzung)
258	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146-147
259	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146-147
260	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229-232 (Zersetzung)
261	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4-di- hydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122-125

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
262	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	253-254 (Zersetzung)
263	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173-176
264	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126-127
265	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235-242
266	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198-199

Beispiel 267

1,6 g 5-[2-Hydroxy-3-aminopropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, 1,2 g bis-N,N-(2-Bromäthyl)-anilin und 0,56 g Kaliumhydroxid werden zu 50 ml Butanol hinzugegeben, wobei 3 Tropfen Wasser weiter hinzugegeben werden und 19 h unter Rückfluß gehalten wird. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel destillativ unter verringertem Druck zur Trockene entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in Chloroform aufgelöst und die Chloroformlösung mit Wasser gewaschen, wonach das Lösungsmittel destillativ vertrieben wird. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform), wonach die gewünschte Verbindung anschließend in deren Hydrochlorid übergeführt wird und aus Wasser unter Erhalt von 5-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · HCl in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 239-241° C umkristallisiert wird.

Beispiele 268 bis 277

Ähnlich zu der Methodik gemäß Beispiel 267 werden Verbindungen wie folgt erzeugt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
268	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · ½ Hydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Wasser)	223-224
269	7-[2-Hydroxy-3-[4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	66-70
270	8-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	263
271	6,8-Dichlor-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Wasser)	251-253
272	6-Chlor-7-[2-hydroxy-3-[4-(2-methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose Kristalle (Wasser)	183-184
273	1-Methyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Hexan-Benzol)	143-145
274	1-Benzyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Petroläther-Äther)	148-150
275	1-Allyl-5-[2-hydroxy-3-[4-(4-methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	123-124

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
276	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-carbostyryl · ½ Hydrat	farblose Kristalle (Methanol)	218-219
277	4-Methyl-7-[2-hydroxy-3-(4-phenylpiperazinyl)-propoxy]carbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol-Äther)	190-191

Beispiel 278

1,5 g 7-[3-Aminopropoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl, 1,2 g bis-N,N-(2-Bromäthyl)anilin, 0,56 g Kaliumhydroxid werden zu 50 ml Butanol hinzugegeben und anschließend werden 3 Tropfen Wasser hinzugefügt und es wird während 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wird das Lösungsmittel destillativ unter verringertem Druck entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird in Chloroform aufgelöst, der Chloroform-extrakt mit Wasser gewaschen und das Chloroform destillativ entfernt. Der hierdurch erhaltene Rückstand wird durch Kieselgelchromatografie gereinigt (Elutionsmittel: Chloroform), wonach die gewünschte Verbindung in deren Hydrochlorid übergeführt und aus Methanol-Äther unter Erhalt von 7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · 3/4 Hydrat in Form farbloser, nadelartiger Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 213-215° C umkristallisiert wird.

Beispiele 279 bis 301

Ähnlich zur Methode des Beispiels 278 werden folgende Verbindungen hergestellt:

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
279	5-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	262
280	6-[2-(4-Phenylpiperazinyl)äthoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Monohydrochlorid · Monohydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	196-198
281	8-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenförmige Kristalle (Äthanol)	112-114
282	7-[3-(4-Phenylpiperazinyl)propoxy]carbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Methanol)	237-238
283	7-[3-[4-(4-Methylphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	149-150
284	6-Brom-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äther)	255-258
285	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	156-158
286	7-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, puderförmige Kristalle (Äthanol)	134-137
287	7-[4-(4-Phenylpiperazinyl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Isopropanol)	123-124
288	1-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	204-207
289	1-Benzyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	schwach gelbliche, nadelartige Kristalle (Äthanol)	125-127

Fortsetzung

Beispiel	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
290	1-Allyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	189-192
291	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid · Dihydrat	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	260-265
292	7-[3-[4-(3,4,5-Trimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol-Äthanol)	225-227 (Zersetzung)
293	7-[3-[4-(3,4-Dimethoxyphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	braune, nadelartige Kristalle (Äthanol)	146-147
294	7-[2-Methyl-3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Methanol-Wasser)	146-147
295	8-Brom-6-chlor-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- 3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	229-232
296	5-[3-(4-Phenylhomopiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, schuppenartige Kristalle (Ligroin-Benzol)	122-125
297	4-Methyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl	farblose Kristalle (Methanol-Äther)	253-254
298	5-[3-(4-Cyclohexylpiperazinyl)propoxy]-3,4- dihydrocarbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthanol)	173-176
299	7-[3-(4-Benzylpiperazinyl)propoxy]-3,4-dihydro- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Äthylacetat-Äther)	126-127
300	7-[3-[3-Methyl-4-(4-chlorphenyl)piperazinyl]- propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl · Dihydrochlorid	farblose Kristalle (Äthanol)	235-242
301	4-Phenyl-7-[3-(4-phenylpiperazinyl)propoxy]- carbostyryl	farblose, nadelartige Kristalle (Methanol)	198-199

Beispiel 302

61,6 g Natriumjodid wurden in 2 l Acetonitril aufgelöst, dann 65 g 6-Brom-5-chlorpropoxycarbostyryl zugegeben und im folgenden das Reaktionsgemisch 6 Stunden lang unter Rückfluß behandelt. Ein Gemisch aus 45,6 g Phenylpiperazin und 43 ml Triethylamin wurde zu dem Reaktionsgemisch zugegeben und das gesamte Gemisch 5 1/2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Nach Beendigung der Reaktion wurden die im Reaktionsgemisch gebildeten Niederschläge durch Filtration gesammelt, dann in der Reihenfolge Wasser und Ether gewaschen und unter Erhalt eines Rückstandes getrocknet. 12 g des Rückstandes wurden in 1,4 l Methanol und 40 ml konzentrierter Salzsäure aufgelöst, die erhaltene Lösung mit Aktivkohle behandelt und die Lösung über Nacht stehengelassen. Die in der Lösung ausfallenden Kristalle wurden durch Filtration gesammelt; dann wurde ein Gemisch aus Methanol-Wasser (400 ml-20 ml) zu den gesammelten Niederschlägen zugegeben, im folgenden unter Rückflußbedingungen erhitzt und 23,3 ml 2N-Natriumhydroxidlösung zugegeben. Nach Abkühlen des Gemisches wurden die ausgefallenen Kristalle durch Filtration gesammelt, wobei 8,55 g 6-Brom-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]-carbostyryl in Form farbloser, blättchenartiger Kristalle erhalten wurden. Schmelzpunkt: 177 bis 178° C.

Weitere erfindungsgemäße Verbindungen (nachgereicht am 2. 9. 1982)

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
303	6-Chlor-7-[3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-½-hydrat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol-Ethanol)	155-156
304	1-n-Hexyl-6-chlor-7-[3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol)	178
305	1-Allyl-6-chlor-7-[3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol)	171-172
306	1-(3-Phenylpropyl)-6-chlor-7-[3-[4-(2,3-dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-3,4-dihydrocarbostyryl-monooxalat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol-Wasser)	218-219
307	8-Bromo-5-[6-[4-(2,5-dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-hexyloxy]-carbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	125-126
308	5-[3-[4-(2-Chlor-6-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	206-209
309	7-[3-[4-(2-Chlor-6-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	162-164
310	5-[3-[4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (aus Ethylacetat)	197-198
311	7-[3-[4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	153-154
312	7-[3-[4-(3,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, nadelähnliche Kristalle	225-226
313	7-[3-[4-(2,3-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-carbostyryl-monohydrochlorid-monohydrat	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol)	262-263
314	5-[3-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	170-172
315	7-[3-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	153-155
316	5-[3-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	206-207
317	7-[3-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	170-172
318	5-[3-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	188-190
319	7-[3-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	130-132
320	5-[3-[4-(3,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	224-225

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
321	5-[3-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol)	200–201
322	7-[3-[4-(3,4-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbe, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	170–171
323	5-[3-[4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, nadelähnliche Kristalle (aus Methanol-Chloroform)	192–193
324	7-[3-[4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	157–158
325	5-[3-[4-(2-Methyl-3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchen-ähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	202–203
326	5-[3-[4-(2-Methyl-5-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	173–176
327	7-[3-[4-(2-Methyl-3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	162–163
328	7-[3-[4-(2-Methyl-5-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	138–139
329	5-[3-[4-(3,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	208–209
330	5-[4-[4-(2,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	166–167
331	7-[3-[4-(3,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Methanol)	167–168
332	7-[3-[4-(2,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	148–150
333	7-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-carbostyryl-monohydrochlorid	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	236–237
334	5-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol-Wasser)	265–268
335	5-[3-[4-(3-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	187–188
336	7-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	168–169
337	7-[3-[4-(2-Ethoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-carbostyryl	farblos, amorphes Produkt (aus Ethanol-Wasser)	128–131
338	5-[3-[4-(2-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	177–179

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
339	5-[3-[4-(3-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	171-172
340	5-[3-[4-(4-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	195-196
341	7-[3-[4-(2-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	151-153
342	7-[3-[4-(3-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	169-171
343	5-[3-[4-(2-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	168-169
344	5-[3-[4-(3-Bromphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (aus Chloroform-Ethanol)	190-192
345	7-[3-[4-(3-Bromphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	159-160
346	5-[3-[4-(4-n-Butylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle	184-185
347	7-[3-[4-(4-n-Butylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, plättchenartige Kristalle (aus Isopropanol)	134-135
348	6,8-Dichlor-5-[2-methyl-3-[4-(3-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle	133-135
349	1-Benzyl-6-chlor-5-[3-(4-benzyl-1-homopiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	ölige Substanz n = 1,5738	
350	6-Chlor-5-[3-(4-benzyl-1-homopiperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	121-124
351	7-[5-(4-Phenyl-1-piperazinyl)pentyl]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbe, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	156-158
352	1-Ethyl-7-[3-[4-(4-bromphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrobromid	farblose, nadelähnliche Kristalle	144-145
353	7-[3-[4-(4-Bromphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle	220-222
354	8-Chlor-5-[3-[4-(3-Chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	133-134
355	1-Methyl-7-[3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol-Wasser)	78-79
356	8-Chlor-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	133-134,5
357	6-Brom-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol)	160-161
358	4-Phenyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	163-165

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
359	6-[3-[4-(2-Methoxyphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Isopropanol-Wasser)	147-149
360	6-[3-[4-(4-Methylphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, prismen-ähnliche Kristalle (aus Methanol)	193-194
361	1-Ethyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ligroin)	100
362	1-Benzyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ligroin-Ether)	95
363	1-Benzyl-5-[3-(4-benzyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Isopropanol)	108-110
364	4-Methyl-6-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-carbostyryl-1/4-hydrat	farblose, flockenartige Kristalle (aus Methanol)	201-202
365	6-[4-(4-Phenyl-1-piperazinyl)butoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	142-144
366	8-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	157-159
367	7-[3-[4-(2,5-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	187-189
368	7-[3-[4-(2-Methyl-5-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol)	182-183
369	7-[3-[4-(3,4-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	bräunliche, prismen-ähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	209-210
370	7-[3-[4-(2,5-Dimethylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Isopropanol)	162-163
371	1-Ethyl-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl-monohydrochloride 1/2-hydrat	farblose, puderförmige Kristalle (aus Ethanol)	198-199
372	1-Propyl-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ligroin)	88-89
373	8-[3-[4-(4-Methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	139-141
374	6-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	gelbe, prismenähnliche Kristalle (aus Chloroform-Ethanol)	180-181
375	4-[3-[4-(4-Fluorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	231-232
376	7-[3-[4-(3-Chlor-4-methylphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	209-210

Fortsetzung

Beispiel Nr.	Verbindung	Kristallform (Umkristallisierungsmittel)	Schmelzpunkt °C
377	7-[3-[4-(2-Methyl-3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, flockenartige Kristalle (aus Ethanol)	192-193
378	7-[3-[4-(2,3-Dichlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]carbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	192-195
379	1-Isopropyl-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, puderförmige Kristalle (aus Ligroin)	90-91
380	8-Chlor-5-[3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, nadelähnliche Kristalle (aus Ethanol)	135-136
381	8-Chlor-5-[3-[4-(4-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	hellgelbe, puderförmige Kristalle (aus Ethanol)	168-169

Nach einem ähnlichen Verfahren, wie dies im Beispiel 94 beschrieben wird, wurden die folgenden Verbindungen hergestellt:

382	7-[2-1-Hydroxy-3-[4-(3-chlorphenyl)-1-piperazinyl]-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Chloroform-Ethanol)	172-174
383	1-Ethyl-5-[2-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]-3,4-dihydrocarbostyryl	farblose, nadelähnliche Kristalle (aus Ligroin-Benzol)	111
384	6-[2-Hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)-propoxy]carbostyryl	farblose, prismenähnliche Kristalle (aus Ethanol-Chloroform)	221-224

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.